UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955. — N° 212

ESSAI THÉRAPEUTIQUE D'UN INHIBITEUR DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE (le DIAMOX) DANS LE CŒUR PULMONAIRE CHRONIQUE

TRAVAIL DU SERVICE DE CLINIQUE MÉDICALE DU Pr BROUSTET
RÉALISÉ AVEC L'AIDE DU C. N. R. S.
ET DE L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 14 décembre 1955

PAR

Pierre LE MOIGNE

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales.
Diplômé de Médecine Tropicale.
Externe en premier des Hôpitaux de Bordeaux.
Lauréat des Hôpitaux de Bordeaux.

Né à LESCONIL (Finistère), le 21 octobre 1929

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, professeur ..... *Président.*
FONTAN, professeur .....
SARIC, professeur ..... *Juges.*
LEGER, maître de conférences agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547308_0042

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1955. — N° 212

ESSAI THÉRAPEUTIQUE D'UN INHIBITEUR DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE (le DIAMOX) DANS LE CŒUR PULMONAIRE CHRONIQUE

TRAVAIL DU SERVICE DE CLINIQUE MÉDICALE DU Pr BROUSTET
RÉALISÉ AVEC L'AIDE DU C. N. R. S.
ET DE L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 14 décembre 1955

PAR

Pierre LE MOIGNE

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Troupes Coloniales.
Diplômé de Médecine Tropicale.
Externe en premier des Hôpitaux de Bordeaux.
Lauréat des Hôpitaux de Bordeaux.

Né à LESCONIL (Finistère), le 21 octobre 1929

Examinateurs de la Thèse

MM. BROUSTET, professeur ..... *Président.*
FONTAN, professeur .....
SARIC, professeur ..... *Juges.*
LEGER, maître de conférences agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N.
Clinique chirurgicale	BROUSTET, PAPIN, MASSE
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anat. pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie.	MAYER
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIECHAUD
Méd. légale et méd. du travail	DERVILLEE
Electroradiol. et clin. d'électric. médic.	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérim.	SARIC
Clinique ophtalmologique	N.
Clin. chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE
Clin. méd. et des mal. infect.	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique méd. et pharm.	PIFFAULT
Méd. col. et Clin. des mal. exot.	BONNIN
Clin. des mal. cut. et syphil.	JOULIA
Clin. des mal. des voies urin.	DARGET
Clin. des mal. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérap. et climatol.	DUBARRY

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LEGER
Anatomie	RIGAUD, CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE, ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER, QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN, LENG-LEVY, MORETTI, LAVIGNOLLE, MARTIN-DUPONT, DAVID-CHAUSSE, J. RIVIERE
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS, DARMAILLACQ
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGERE
Ophtalmologie	BESSIERE, CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS, M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Méd. légale et méd. du travail.	L'EPEE
Electro-radiologie	LACHAPELE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE, FAUGERE
Puériculture	VERGER, PERY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR, CHAVANNAZ, TINGAUD, LAPORTE, DARMAILLACQ
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN, LEVY, MORETTI, DAVID-CHAUSSE, RIVIERE, MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME — A MA FILLE

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES
DU « PIERRE-ANDRE » ET DU « MEN-GWEN »

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE DE BORDEAUX

NOUS TENONS A REMERCIER :

Le Docteur H. BRICAUD

Assistant des Hôpitaux.

Qui nous a guidé dans ce travail et qui a été pour nous un conseiller averti et un ami.

Monsieur D. COTTIN

Externe des Hôpitaux,
Assistant du Laboratoire de Cardiologie.

Mesdemoiselles CORIS Y SABATER et MAURIN

Laborantines.

Qui nous ont si gracieusement aidé.

A Monsieur le Médecin général de 1re classe TABET

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Commandeur de l'Ordre de la Santé publique,
Chevalier du Mérite maritime.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe de la Marine CONSTANS

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre 1939-1945.

A NOS JUGES :

Monsieur le Docteur H. LEGER

Maître de conférences agrégé d'Anatomie pathologique,
Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Professeur R. SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.

Vous nous avez donné l'exemple de la vertu professionnelle, nous avons vu pratiquer dans votre service une médecine de haute qualité, à la mesure de l'homme. Nous avons été séduit par votre bonté, par votre intelligence et par la richesse de vos conceptions.

Recevez ici, mon cher Maître, l'expression de notre gratitude et de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Commandeur du Nichan El Iftikhar.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. BROUSTET

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Notre trop court séjour dans votre service nous a révélé la valeur du travail en équipe sous la conduite d'un patron hors de pair. Votre sens critique, en même temps que votre bienveillance, nous ont été précieux. Soyez-en respectueusement remercié.

ESSAI THÉRAPEUTIQUE
D'UN INHIBITEUR
DE L'ANHYDRASE CARBONIQUE (le DIAMOX)
DANS LE CŒUR PULMONAIRE CHRONIQUE

TRAVAIL DU SERVICE DE CLINIQUE MÉDICALE DU Pr BROUSTET
RÉALISÉ AVEC L'AIDE DU C. N. R.
ET DE L'INSTITUT NATIONAL D'HYGIÈNE

INTRODUCTION

Un nouveau produit, le *Diamox*, dérivé de la sulfanilamide, a été utilisé depuis 1952 dans le traitement de diverses affections assez disparates (glaucome, cirrhose, épilepsie, néphrite et insuffisance cardiaque avec œdème).

Le Diamox, comme il a été démontré, est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. C'est dans cet esprit que nous avons fait un essai thérapeutique de ce produit dans le traitement du cœur pulmonaire chronique.

PLAN

Première partie.

Le produit.

Historique.
Nature chimique.
Pharmacologie.
Mode d'action.
Toxicité.

Utilisation en clinique :

a) dans l'insuffisance cardiaque globale (*congestive heart failure* des Anglo-Saxons);
b) dans le cœur pulmonaire chronique.
Physiopathologie du C.P.C. et Diamox
Résumé des travaux antérieurs.

Deuxième partie.

Notre expérience :

A. — Les techniques utilisées.
B. — Les observations (quatre cas de C.P.C.) et les résultats pour chacun de ces cas.
C. — Etude et discussion des résultats d'ensemble. Comparaison avec les résultats des autres auteurs.

Conclusion d'ensemble : Comment peut-on concevoir la conduite d'un traitement du C.P.C. par le Diamox.

Conclusions.

NOTE. — Nous tenons à remercier particulièrement le Docteur Cournand, qui, lors de son passage à Bordeaux en 1954, a attiré l'attention du service de cardiologie sur le Diamox.

Nous tenons à remercier également le Docteur Fishmann, assistant du Docteur Cournand, ainsi que les Laboratoires Lederle et Théraplix, qui ont bien voulu nous procurer le produit.

PREMIERE PARTIE

LE PRODUIT

La 2-acétyl-amino-1-3-4-thiadiazole-5-sulfonamide (acétazoléamide Lederle) a été découverte et étudiée par Roblin et Clapp en 1950. Elle fait partie d'une série de sulfonamides hétérocycliques, qui sont, comme l'ont montré Miller, Dessert et Roblin, d'actifs inhibiteurs de l'anhydrase carbonique. Elle est commercialisée sous le nom de Diamox par l'U. S. Cyanamid Company.

Le Diamox est un sulfamide sans action bactérienne; il inhibe l'anhydrase carbonique, qui catalyse dans tout l'organisme, et en particulier au niveau des cellules du tube urinifère, la réaction réversible :

$$CO_2 + H_2O \iff CO_3H_2$$

Historique.

En 1937, dès l'utilisation en clinique des sulfamides, on constate que l'administration de sulfanilamide entraînait :

1° une alcalinisation des urines;
2° une augmentation de l'élimination urinaire des ions K et Na;
3° une acidose périphérique.

En 1940, Mann et Keilin démontrent que la sulfanilamide et certains de ses dérivés inhibent *in vitro* l'anhydrase carbonique.

En 1941, Davenport et Wilhelmi décèlent l'anhydrase carbonique dans le cortex rénal, après qu'elle ait été mise en évidence dans les globules rouges, le pancréas et la muqueuse gastrique.

Hober et Pitts confirment expérimentalement que l'action de la sulfanilamide et de certains de ses dérivés sur les urines et l'équilibre acido-basique est due à une inhibition de l'anhydrase carbonique rénale. Ces produits sont les mêmes que ceux qui inhibent *in vitro* l'anhydrase carbonique. Ils comprennent tous dans leur formule le groupe sulfonamide (SO_2NH_2) libre.

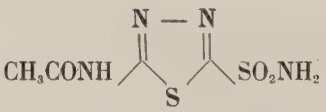
Il existait donc des substances capables de favoriser l'élimination urinaire de Na et K par blocage de l'anhydrase carbonique rénale; mais ces substances étaient toxiques.

En 1949, Schwartz (W. B.) étudie l'action de la sulfanilamide sur la diurèse et l'élimination chlorurée sodique de malades en état de défaillance cardiaque.

En 1950, Roblin et ses collaborateurs synthétisent une série de sulfamides inhibiteurs de l'anhydrase carbonique dépourvus de toxicité. Le plus actif de ces produits est l'acétazoléamide (6063) ou Diamox.

Nature chimique.

C'est un composé solide, blanc, cristallisé, dont la formule chimique est :



Il a la structure chimique des sulfonamides. C'est un acide faible, peu soluble dans l'eau, inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique, agissant sur les composants de l'urine et sur l'équilibre acido-basique du plasma.

Pharmacologie.

Il est efficace rapidement par voie intraveineuse ou orale; il est éliminé tel quel, c'est un médicament qui ne s'accumule pas dans les tissus. Une dose de 5 mg par kilo provoque la diurèse. Chez le chien, la dose léthale a été de 1 g par kilo pendant trois jours consécutifs. La dose léthale, chez la souris, est supérieure à 2 g par kilo. Expérimentalement, les doses tolérables ont été de 10 mg par kilo/jour pendant seize mois chez le chien, et de 300 mg par kilo/jour pendant six mois chez le rat. C'est donc un produit peu toxique.

Mode d'action.

Le Diamox est un inhibiteur spécifique de l'anhydrase carbonique.

L'anhydrase carbonique est un ferment qui catalyse la réaction

$$CO_2 + H_2O \iff CO_3H_2$$

immédiatement ionisé en : CO_3H^- et H^+, ceci en particulier au niveau des cellules du tube urinifère.

La formation des ions H^+ et CO_3H^- est donc sous la dépendance indirecte de l'anhydrase carbonique. Des cellules du tubule rénal les ions H vont passer dans la lumière tubulaire et vont remplacer là les ions Na des tampons phosphate (PO_4HNa_2) et bicarbonate (CO_3HNa), qui ont filtré au niveau du glomérule. Il s'ensuit une élimination urinaire de phosphates acides; les ions Na passent dans la cellule tubulaire et de là retournent dans le courant sanguin sous forme de bicarbonates, après s'être combinés aux ions CO_3H^- auxquels l'anhydrase a donné naissance dans la cellule.

Dans l'urine reste à ce moment de l'acide carbonique CO_3H_2, formé par substitution de l'ion H à l'ion Na de CO_3HNa. Ce CO_3H_2, dissocié, va repasser également dans le sang sous forme de bicarbonate de soude.

D'un autre côté, à partir de la glutamine, dans les cellules du tube rénal il y a formation de NH_3 qui, passant dans la lumière du tube et se combinant à l'ion H, est éliminé finalement sous forme de sels ammoniacaux d'acide fort, $ClNH_4$ en particulier.

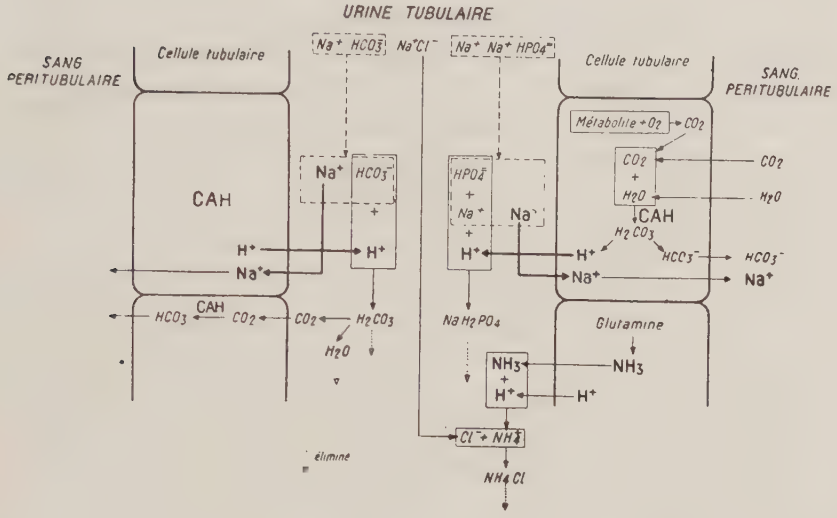
Tout ceci a été démontré par les travaux de Pitts et peut être symbolisé par le schéma ci-contre de A. Falbriard, J. Fabre, E. Engel, A. Duckert-Maulbetsch (effets diurétiques de l'acétazoléamide, in *La Semaine des Hôpitaux*. n° 1, février 1955).

En résumé, il y a donc, au niveau du tube urinifère, économie de bases fortes et économie de substances tampons d'où reconstitution de la réserve alcaline, et élimination d'une urine acide.

Mais quand l'anhydrase carbonique est inhibée, par le Diamox par exemple, on ne retrouvera plus autant d'ions H dans la lumière tubulaire (rappelons que ces ions H proviennent de la dissociation dans la cellule tubulaire, de l'acide carbonique CO_3H_2, dont la formation est sous la dépendance directe de l'anhydrase). Il manque donc des ions H dans les processus qui aboutissent normalement à la formation d'une urine acide. L'ion Na des tampons n'étant plus remplacé par l'ion H ne peut plus être réabsorbé; il est éliminé. L'ion CO_3H^- également, car il ne se combine plus à l'ion H pour donner CO_3H_2, et l'urine va alors contenir du bicarbonate de soude; ceci est essentiel. Du fait de la baisse du taux du bicarbonate de soude, le taux des anions CO_3H^- diminuera du seul fait de la loi d'action de masse.

Parallèlement, il y a pour la même raison (manque d'ions H) une élimination diminuée de NH_4. Quant à l'augmentation de l'excrétion des ions K^+, que l'on constate quand l'anhydrase carbonique est inhibée, elle serait due, d'après Berliner à un équilibre entre les deux ions H et K : quand il y a moins d'ions H disponibles, davantage d'ions K sont

éliminés, d'autant plus que l'organisme est riche en ions K, résultant en particulier des lyses cellulaires (réduction d'une polyglobulie par exemple).



Cette activité inhibitrice disparaît en quelques heures (six heures après l'arrêt de l'administration du Diamox, d'après Maren). On assiste alors à une rétention des ions Na, K et des bicarbonates, à une augmentation de l'élimination de NH_4 et à l'élévation de l'acidité titrable de l'urine.

En résumé, sous l'influence des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, il y a donc surtout perte de bicarbonate de soude, formation d'urines alcalines et apparition concomitante d'une acidose périphérique — acidose d'ailleurs modérée et transitoire, qui disparaît douze heures au plus après l'arrêt de l'administration du produit aux doses habituellement prescrites (5 mg par kilo et par 24 heures, en une ou deux prises).

Effets secondaires (toxicité).

Après administration de fortes doses de Diamox (1 g ou davantage par 24 heures), certains auteurs, dont H. Belsky, ont noté chez quelques malades un état de torpeur et des phénomènes paresthésiques, picotements ou sensations d'engourdissement de la face ou des extrémités; ces phénomènes disparaissent dès qu'on arrête la thérapeutique ou qu'on diminue les doses. Aux doses habituelles (250 à 500 mg par 24 heures), on ne note rien d'anormal.

L'UTILISATION DU DIAMOX EN CLINIQUE

(Résumé des travaux antérieurs.)

Le Diamox a été utilisé dans le traitement de diverses affections : cirrhose, néphrite, épilepsie, glaucome, insuffisance cardiaque.

Dans le traitement des insuffisances cardiaques, le début de son utilisation remonte à 1952. En mars de cette année, Friedberg et Halpern publient leurs résultats, après administration à six patients de 5 à 10 mg par kilo, de Diamox en perfusion intraveineuse lente.

Nous diviserons les résultats en deux sous-chapitres :

1° le Diamox dans les insuffisances cardiaques de causes diverses (*congestive heart failure* des Anglo-Saxons), où les résultats sont parfois difficiles à interpréter, compte tenu de la diversité des tableaux cliniques et de la diversité des étiologies;

2° le Diamox dans les insuffisances cardiaques des pneumopathies chroniques.

Le motif de l'utilisation du Diamox dans le traitement des défaillances cardiaques tient à sa qualité d'inhibiteur de l'anhydrase carbonique, qui en fait un produit capable d'augmenter les éliminations urinaires de Na et de l'eau liée à ce cation.

Il nous paraît utile de séparer les travaux portant sur des durées de temps courtes (administration d'une dose unique ou de quelques doses du produit) de ceux qui portent sur

des périodes plus longues (plusieurs semaines de traitement continu ou discontinu au Diamox).

a) Insuffisances cardiaques de causes diverses.

Expérimentation de courte durée.

Diurèse : la majorité des auteurs trouvent que le Diamox est un diurétique actif (Friedberg et Halpern; Gasch et Kruck; Friedberg, Taymor, Minor et Halpern; Belsky (H.) et bien d'autres insistent sur cette propriété).

Les éliminations urinaires de différents anions et cations ont été étudiées avec précision, et il est apparent que :

— l'excrétion urinaire de sodium augmente considérablement après la prise du Diamox;

— l'excrétion urinaire du potassium augmente également, mais dans de moindres proportions;

— la quantité de chlore urinaire demeure inchangée;

— l'élimination des bicarbonates est très fortement augmentée. H. Belsky met l'accent sur cette élimination qui, pour lui, est primordiale. Les travaux récents attachent de plus en plus d'importance à cette constatation.

Tous les auteurs constatent que l'urine devient rapidement alcaline après l'administration du Diamox.

Les sujets traités perdent du poids, et leurs œdèmes fondent.

La comparaison avec les diurétiques mercuriels (Mercurhydrine, Salyrgan) donne lieu à des appréciations plus nuancées. Si quelques auteurs pensent que le Diamox a un effet diurétique supérieur à celui des mercuriels, si, pour d'autres, mercuriels et Diamox sont équivalents (Friedberg, Minor, Taymor et Halpern), Gasch et Kruck pensent que Diamox et mercuriels se complètent; en effet, les mercuriels

favorisent l'élimination d'une urine riche en chlore, d'où, à la longue, alcalose et rétention d'eau, alors que le Diamox favorise l'élimination de Na et entraîne une acidose périphérique légère; or les effets des mercuriels sont renforcés par l'acidose des tissus. H. Belsky estime que l'emploi du Diamox diminue de façon appréciable le nombre des injections mercurielles nécessaires chez les insuffisants cardiaques décompensés.

La tolérance au Diamox a été excellente, tous les auteurs sont unanimes sur ce point. Somnolence et paresthésie légères sont apparues chez certains sujets après des doses élevées, supérieures à 500 mg par jour (Friedberg, Taymor, Minor, Halpern).

Expérimentations de longue durée.

Certains auteurs pensent que l'effet diurétique tend alors à s'estomper au bout de deux à trois jours (Falbriard); il en serait de même pour les électrolytes urinaires : l'élimination de sodium décroît rapidement pour revenir aux valeurs de contrôle avant Diamox, en deux à trois jours. (Il n'y aurait pas, pour Falbriard, de parallélisme entre la quantité de sodium éliminé et la diurèse.) Il en serait de même pour le potassium, mais son élimination, moins importante immédiatement, persisterait cependant plus longtemps que celle du sodium.

N.B. — Dans la majorité des cas, les sujets traités étaient soumis à un régime déchloruré.

Fiedberg et Taymor donnent le Diamox tous les jours, à raison de trois fois 0,25 g par jour, et notent un épuisement progressif en ce qui concerne l'élimination en eau, sodium et potassium.

Les électrolytes plasmatiques ne subissent, pour ces mêmes auteurs, que peu de variations; ceci est confirmé par les résultats d'Andre, Cowley, Montes, et par ceux de Haynes

et Kahn. Cependant, Falbriard trouve une hypokaliémie modérée mais effective, qui n'a eu aucun effet nocif et qui s'est corrigée rapidement.

Le CO_2 sanguin est diminué de façon importante (Friedberg et Taymor; Haynes et Kahn), et cette baisse persiste pendant toute la durée du traitement.

On a observé dans certains cas de légères baisses du pH sanguin, qui n'ont jamais été importantes et qui se sont rapidement corrigées dès l'arrêt du traitement. Les risques d'acidose périphérique sont négligeables (Haynes et Kahn).

Chez certains patients, qui nécessitaient des injections mercurielles, on a donné du chlorure d'ammonium en même temps que le Diamox. Belsky estime que les deux produits sont antagonistes, et que le chlorure d'ammonium bloque l'action du Diamox. Les auteurs ne sont pas d'accord pour apprécier la valeur relative des mercuriels et du Diamox. Ils ne se placent pas tous sur le même plan. La majorité pense simplement à la diurèse volumétrique. En général, ils pensent que les deux thérapeutiques sont faites pour se compléter.

La tolérance au Diamox a été parfaite pendant ces posologies au long cours.

Mode d'administration du Diamox pour de longues durées de traitement.

Les auteurs ne sont pas tous du même avis. Falbriard pense qu'il faut arrêter de temps à autre (quand l'effet du Diamox s'estompe) l'administration du médicament pendant quarante-huit heures pour obtenir une nouvelle réponse diurétique. Friedberg et Taymor ont été du même avis, et, cependant, en donnant 250 mg de Diamox une fois par jour, tous les jours, et pendant plus d'un mois, ils estiment qu'il n'y a pas à ce moment diminution de l'action du produit, et que celui-ci agit tout le temps de son administration. Beretervide et Di Benedetto, Haynes et Kahn, ont ainsi maintenu respectivement pendant un mois et deux mois une excellente diurèse chez cinq insuffisants cardiaques.

Ceci n'est qu'une vue rapide et forcément incomplète des travaux portant sur le Diamox. D'autre part, le cadre de la *Congestive heart failure* est trop vaste et trop imprécis pour qu'on puisse juger de la valeur d'un produit; les travaux de Schwartz (W. B.) sur l'emploi du Diamox dans le traitement des insuffisances cardiaques d'étiologie non pulmonaire (hypertension, valvulites) sont en contradiction avec ceux de la majorité des autres auteurs. Pour Schwartz, l'emploi du Diamox dans ces cardiopathies s'est avéré à peu près inutile (*of few or no value*).

Nous allons maintenant tenter de faire le bilan de l'emploi du Diamox dans le cadre de l'insuffisance cardiaque des pneumopathies chroniques. Quelques publications concernant exclusivement l'emploi du Diamox dans les insuffisances cardiaques droites mises à part, il nous a fallu extraire d'une quantité d'observations les quelques cas indiscutables de cœur pulmonaire chronique noyés dans la masse des *congestive heart failure*. Auparavant, il nous faut esquisser la physiopathologie du cœur pulmonaire chronique, pour tenter d'apprécier l'originalité de l'emploi des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique dans le traitement de cette cardiopathie.

b) Le Diamox dans le cœur pulmonaire chronique.

Physiopathologie du cœur pulmonaire chronique et Diamox.

On appelle cœur pulmonaire chronique la cardiopathie secondaire à des lésions pulmonaires évoluant depuis longtemps. C'est le retentissement de ces lésions sur le lit capillaire pulmonaire qui crée l'insuffisance cardiaque droite.

Considérée au début comme une rareté, le cœur pulmonaire chronique a été de mieux en mieux connu et diagnostiqué, surtout grâce aux progrès des méthodes d'exploration. L'éventail des tableaux cliniques est large, qui va du « cardiaque noir » d'Ayerza, aux insuffisances cardiaques droites débutantes, que décèlent seuls l'électrocardiogramme

et le cathétérisme intra-cardiaque. Ce sont les vieilles tuberculoses fibreuses, les séquelles de suppurations pulmonaires, les scléroses, les déformations thoraciques, et surtout l'emphysème atrophique, qui font le lit du cœur pulmonaire chronique.

L'emphysème atrophique, par exemple, est caractérisé par une destruction des cloisons inter-alvéolaires, qui entraîne une diminution de la surface de ventilation et une réduction du lit capillaire.

Ceci a pour résultat une diminution de l'hématose, à laquelle un mécanisme de compensation réagit par la création d'une hypervolémie et d'une hyperglobulie, facteurs de viscosité sanguine. En même temps, une infection latente, périodiquement aggravée, encombre les voies respiratoires, gênant la ventilation et entraînant une rétention alvéolaire de CO_2.

La réduction du lit capillaire et l'hyperviscosité sanguine, l'augmentation du débit cardiaque résultant de la mauvaise hématose et de l'hypervolhémie concomitante, entraînent une hypertension artériolaire pulmonaire qui retentira sur le ventricule droit. Par ailleurs, ces mêmes phénomènes font que les échanges au niveau de l'alvéole sont ralentis, d'où anoxie et hypercapnie néfastes à plusieurs égards :

— l'anoxie élève la pression artériolaire pulmonaire;

— l'hypercapnie détermine une vaso-constriction artériolaire précapillaire, et, en déprimant le centre respiratoire, entraîne une hypoventilation.

Depuis l'expérience princeps de Cournand, confirmée par les travaux de P. N. G. Yu, Lovejoy, Howard et Stroud, on attache une importance considérable au rôle joué par l'anoxie et l'hypercapnie dans la genèse de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Un véritable cercle vicieux s'est créé. L'hypertension précapillaire artériolaire et artérielle pulmonaire retentit bien-

tôt sur le ventricule droit, entraînant l'insuffisance cardiaque droite, dont le tableau se complète de jour en jour, pour aboutir au cardiaque anhélant, cyanosé, gonflé d'œdèmes, aux jugulaires distendues, au gros foie sensible, voire pulsatile, et chez qui le souffle systolique ou le galop xyphoïdien sont la traduction de la défaillance d'un ventricule droit souvent palpable.

Une acidose respiratoire par hypercapnie se développe et s'aggrave, qui n'est équilibrée que par une augmentation parallèle des substances tampons du sang, en particulier des bicarbonates. Ceux-ci sont davantage réabsorbés au niveau du tube urinifère, et en quantité d'autant plus importante que l'hypercapnie est plus chronique (W. J. Sullivan, P. H. J. Dormann, *Journ. of Clin. Invest.*, févr. 1955, p. 268).

Cet excès de bicarbonates sanguins est d'ailleurs néfaste à la ventilation, car il déprime également la sensibilité des centres respiratoires, et, compte tenu de la loi d'action de masse, il aggrave l'acidose par hypercapnie.

Pour lutter contre cet état de choses, on a mis au point une thérapeutique qui peut se résumer ainsi :

1° Lutte contre l'hypervolhémie et la polyglobulie, genèse de ces insuffisances cardiaques à débit élevé :

— saignée,
— diurétiques classiques et mercuriels.

2° Lutte contre l'anoxie :

— désinfection bronchique;
— oxygénothérapie.

3° Tonicardiaques.

Mais si on améliorait dans une certaine mesure la ventilation alvéolaire de ces malades, l'élévation du CO_2 sanguin et des bicarbonates, et leur corollaire, l'acidose gazeuse, élément important de l'emphysème et du cœur pulmonaire chronique, n'étaient que peu influencées par cette thérapeutique.

Nous avons vu qu'il y a, en effet, dans le cœur pulmonaire chronique, une augmentation considérable de la réabsorption des bicarbonates au niveau du rein, réabsorption qui est sous la dépendance de l'anhydrase carbonique. Or le Diamox a la propriété d'augmenter les excrétions urinaires de bicarbonate de soude, par inhibition de l'anhydrase, et les ions CO_3H^- vont être éliminés par les urines. On tient là le moyen de faire baisser le taux des bicarbonates et du CO_2 plasmatique; on peut ainsi espérer réveiller la sensibilité des centres respiratoires, améliorer la ventilation alvéolaire, sans aggraver la dyspnée, et ainsi augmenter la tolérance à l'effort de ces malades en hypercapnie. Les excrétions accrues d'ions Na vont entraîner dans une certaine mesure la fonte des œdèmes.

Cette conception de l'action du Diamox est acceptée par la plupart des auteurs. Certains reprochent pourtant au Diamox de créer à la fois, par l'excrétion des ions CO_3H^- et Na^+, une acidose périphérique, par perte trop importante de cations Na et d'anions bicarbonates. Nous verrons plus loin ce qu'il y a lieu d'en penser, et quelles sont les objections qu'on peut faire à cette opinion.

Emploi du Diamox dans le cœur pulmonaire chronique (les travaux antérieurs).

Notre documentation est forcément incomplète, car de nouveaux résultats sont fréquemment publiés. Cette étude se divise en deux parties :

1° les cas sporadiques de cœur pulmonaire chronique, traités par le Diamox;

2° les études systématiques sur l'action du Diamox dans l'emphysème pulmonaire et les insuffisances cardiaques droites.

1° *Les cas de C.P.C. traités par le DIAMOX relevés dans les publications* :

Parmi les résultats de A.-P. André, R. Cowley et F. Perez-Montez, on relève un cas de C.P.C. très amélioré, au point de vue clinique et diurétique, par 250 mg de Diamox par jour; il en est de même pour les quatre cœurs pulmonaires qui font partie de la statistique publiée par L. de Soldati et S. Balassanian.

P. Iglesias Betancourt et collaborateurs traitent d'un cas de C.P.C. décompensé et rebelle aux injections mercurielles. Ils n'observent pas d'amélioration clinique sous Diamox, malgré une augmentation du volume des urines dans les premières 24 heures du traitement. Le Diamox fut employé seul, sans diurétiques mercuriels associés.

Parmi les cinq inuffisances cardiaques traitées au Diamox par Haynes et Kahn se trouve un C.P.C. Ces auteurs notent une forte augmentation de la diurèse, qui, de 1,3 litre par 24 heures, passe à 2 litres et plus pendant toute la durée du traitement. L'état clinique de ce malade s'est rapidement amélioré. On assiste à une diminution, puis à la disparition complète, de la dyspnée d'abord, des râles pulmonaires et de la cyanose en dernier lieu. La capacité du sang artériel en CO_2 passe très rapidement de 88 à 62 volumes et s'y maintient. Ce malade fut maintenu sous digitale, sans diurétiques mercuriels.

Falbriard également, dans un cas de C.P.C., a donné le Diamox pendant 48 heures, à raison de deux fois 5 mg/kilo/jour. Il note une forte augmentation de la diurèse, une perte de poids de 5 kg en deux jours, associées à une amélioration clinique considérable (régression des œdèmes, disparition de la dyspnée). La pression partielle du CO_2 artériel a notablement diminué.

A. Ruskin, chez un C.P.C. traité par le Diamox, note une nette amélioration clinique, portant surtout sur la dyspnée (diminution des besoins en oxygène — malade aupa-

ravant constamment maintenu sous tente). Une diminution de la teneur du sang artériel en CO_2 intervient. De 82 volumes malgré l'oxygénothérapie continue avant Diamox, elle passe à 63 volumes.

2° *Les études systématiques sur l'action du Diamox dans l'emphysème et le C.P.C. :*

C'est J. Nadell qui emploie systématiquement le Diamox chez quatre patients, dont deux sont normaux au point de vue cardio-pulmonaire, les deux autres étant en acidose respiratoire. Elle insiste sur les éliminations de CO_2 par le rein, sur la baisse des pCO_2 artériels et des bicarbonates sanguins. Le pH urinaire augmente de façon transitoire; la quantité de CO_2 éliminé est augmentée; le pH et le pCO_2 artériel diminuent, ainsi que le K plasmatique. Après deux ou trois jours de traitement, les électrolytes sont revenus à leur taux antérieur et le pH artériel remonte lentement; mais le pCO_2 artériel demeure déprimé pendant toute la durée du traitement.

Goldston, Hunter, Nadell et Weiss publient en 1954 les résultats de nouveaux travaux portant sur l'étude du traitement par le Diamox de cinq sujets atteints d'emphysème pulmonaire à des degrés divers, allant des stades de début de la maladie à l'emphysème sévère.

Le Diamox fut donné à raison de 3 à 5 mg par kilo toutes les six heures, pendant deux à seize semaines. Les premiers résultats obtenus par Nadell sont confirmés. L'accent est surtout mis sur la baisse parallèle du pCO_2 et des bircarbonates sanguins. Les auteurs constatent que le pH sanguin n'a un peu diminué que chez les sujets dont l'emphysème était discret.

Heiskell, Belsky et Klaumann administrent du Diamox à cinq sujets, dont quatre sont des C.P.C. emphysémateux de longue date, le cinquième étant un témoin sans lésion cardiaque ni pulmonaire. Ils notent une grosse amélio-

ration clinique, avec augmentation de la diurèse, perte de poids, disparition de la dypsnée et meilleure tolérance à l'effort. L'un de ces malades, continuellement sous tente à oxygène avant le Diamox, a pu réduire son oxygénothérapie de moitié.

Au point de vue urinaire, ils notent :

— une augmentation des éliminations de sodium, qui ne persiste pas plus de 48 heures;
— une augmentation du potassium urinaire, qui dure encore le troisième jour du traitement;
— un chlore urinaire inchangé;
— et surtout une augmentation considérable de l'élimination urinaire des bicarbonates.

Au point de vue plasmatique :

— la teneur du sang en CO_2 est diminuée, et cette diminution persiste tout le temps de la thérapeutique; elle n'est d'ailleurs pas proportionnelle, pour les auteurs, aux valeurs des pCO_2 antérieures à la prise du Diamox;
— le chlore plasmatique est augmenté;
— le sodium inchangé;
— il y a une légère baisse du potassium et du pH sanguin sans effet fâcheux.

Au point de vue pulmonaire, ils notent une augmentation des capacités vitales d'autant plus marquée que le sujet était antérieurement plus gêné.

W. B. Schwartz trouve, dans 18 cas de C.P.C. traités par Diamox, une augmentation considérable de la diurèse et une importante amélioration clinique dans la moitié des cas. Huit de ces malades voient leurs œdèmes disparaître complètement. Au point de vue biologique, les bicarbonates et le pH sanguins baissent; le chlore plasmatique s'élève, mais, pour cet auteur, les pCO_2 de ceux qui répondent au traitement n'ont pas sensiblement varié.

En résumé, on note, chez les C.P.C. traités par le Diamox :

— une amélioration clinique souvent importante, portant surtout sur la dyspnée, les œdèmes et la cyanose, et sur la tolérance à l'effort, qui est augmentée.

— Au point de vue biologique, dans l'urine, les changements antérieurement remarqués, à savoir : augmentation de l'élimination de Na et de K, diminution du Cl et de NH_4, augmentation du pH urinaire, et surtout forte augmentation de l'élimination des bicarbonates urinaires et du CO_2.

Dans le sang, légère baisse du pH, sans lendemain et sans effet nocif; essentiellement, une baisse durable des pCO_2 et des bicarbonates sanguins. Pour Schwartz, cependant, la baisse des pCO_2 ne serait pas très importante.

— Au point de vue des tests pulmonaires, dans les cas où ils furent pratiqués, une augmentation des capacités vitales.

M. Wishaart et B. Isaacs ont traité par le Diamox trois C.P.C. en état d'acidose respiratoire aiguë, secondaire à des poussées infectieuses importantes. Ces auteurs dénient toute valeur au Diamox; il y aurait eu pour ces trois malades (dont deux sont morts rapidement) de grands changements biologiques, mais pas d'amélioration clinique, bien au contraire. Les auteurs estiment qu'en augmentant les pertes urinaires en bicarbonates le Diamox a été fortement préjudiciable à ces malades; d'après eux, il n'y aurait sans doute pas eu de baisse concomitante des pCO_2 artériels, et ces sujets ont sans doute aggravé une acidose périphérique qui leur a été fatale. Nous nous permettons de faire remarquer, que, d'une part, ces malades étaient à l'article de la mort avant le traitement par le Diamox, et que, d'autre part, le seul critère biologique a été l'étude des bicarbonates sanguins, ces auteurs n'ayant pu connaître et suivre ni les pCO_2 ni les pH de leurs malades.

DEUXIEME PARTIE

NOTRE EXPERIENCE

A. — *Les techniques utilisées.*

a) **Pour les dosages urinaires.**

$\left.\begin{matrix}\text{Na}\\ \text{K}\end{matrix}\right\}$ au photomètre à flamme.

Bicarbonates urinaires : à l'appareil de Van Slyke selon la technique de Van Slyke pour la détermination du CO_2 urinaire.

b) **Sang.**

pH : au pHmètre de Quéré à 37° à la température de la pièce, corrections de température à 38°.

Les mesures des teneurs en O_2 et en CO_2 du sang artériel prélevé par ponction fémorale ont été effectuées à l'appareil de Van Slyke. Les pO_2 ont été déterminés sur la courbe de dissociation de l'hémoglobine, et les pCO_2 à l'aide de l'équation de Henderson-Hasselbach.

Un certain nombre de nos mesures de pO_2 et pCO_2 ont été faites par détermination des pressions partielles directes à l'aide de la micropipette de Roughton-Schollander.

B. — *Les observations.*

Observation I.

M. Boi..., 59 ans, chauffeur de taxi, entre le 6 janvier 1955 dans le service du Professeur Broustet.

Il raconte difficilement l'histoire suivante : gazé à l'ypérite en 1914-1918, il a fait depuis, tous les hivers, des poussées infec-

tieuses pulmonaires, avec toux cyanosante, expectoration gommeuse ou purulente, et dyspnée asthmatiforme. Ces épisodes, qui augmentent au cours des années deviennent subintrants l'hiver, avec obnubilation, céphalée en casque, pulsatile, et cyanose s'aggravant au moindre effort, en particulier après les repas. La position allongée est alors mieux tolérée que la position assise.

Le 27 décembre 1954, nouvelle poussée, avec dyspnée très intense, obnubilation, céphalée, et cyanose extraordinaire. Surviennent également des hallucinations visuelles, vraisemblablement dues à un éthylisme patent.

A son entrée dans le service, on se trouve en présence d'un malade pléthorique, très obnubilé, quasi comateux et trémulent, qui présente le tableau typique du cardiaque noir :

cyanose extrême, faciès vultueux, de teinte aubergine, lèvres ardoisées;

dyspnée intense, turgescence des jugulaires avec battements.

A l'examen, le foie est gros et pulsatile; il existe des œdèmes bilatéraux des membres inférieurs remontant jusqu'aux cuisses.

Cœur : ventricule droit palpable; tachy-arythmie; galop droit, pas de souffle tricuspidien. *Electrocardiogramme* : tachysystolie auriculaire, Flutter 2-1.

Un traitement d'urgence est mis en œuvre : oxygénothérapie, héparine, novurit.

Examens complémentaires. — Le pH sanguin est à 7; la saturation du sang artériel périphérique est à 75 %; la pression partielle de CO_2 est très élevée, incalculable, au-delà de 100 mm.

Evolution. — Le 7 janvier 1955, on complète l'examen.

— *Cœur :* le ventricule droit est toujours palpable; le cœur est moins rapide; il existe un premier bruit endo-apexien prolongé; il n'y a pas d'éclat de B 2 au foyer pulmonaire; T.A. 16-10;

— *Poumon :* respiration rude; expiration prolongée et sifflante. nombreux râles bronchiques.

Traitement. — oxygénothérapie, héparine, solucamphre, lactate de calcium, antibiotiques, novurit, chlorammonic; le malade est au régime déchloruré strict.

Le 8 janvier, on note une amélioration sensible; le malade est beaucoup moins obnubilé; il est toujours noir, mais moins dyspnéique; les céphalées ont presque disparu, mais reparaissent au moindre effort.

Le 12 janvier, l'évolution est très favorable, il n'y a pas de signe d'auscultation cardiaque; il y a une grosse amélioration des signes fonctionnels. La diurèse, inférieure à 500 cm^3 le premier jour, est aux alentours de 1,500 litre par vingt-quatre heures; diminution du pCO_2, qui reste cependant fixé à 110.

Le 15 janvier, mise en traitement par le Diamox, deux comprimés par jour, un le matin, un le soir (500 mg); arrêt du novurit, on continue le chlorammonic. Surveillance des éliminations urinaires en cations et CO_2 (bicarbonates).

Le 21 janvier, l'élimination urinaire du CO_2 s'est ralentie, il semble que ce soit par manque de cations, et on reprend le lactate de calcium, qui avait été arrêté.

Le 8 février, nette amélioration; la cyanose a diminué; les œdèmes ont disparu, mais les râles bronchiques persistent et le cœur est sourd et irrégulier; cependant on ne palpe plus le ventricule droit au creux épigastrique, et le foie a beaucoup diminué de volume; T.A. 15-8.

Le 22 février, l'amélioration persistant, on tente un retour au régime normalement salé : chute immédiate de la diurèse; on continue cependant cette diététique, et malgré le régime normal, il n'y a pas de rétention sodée; la diurèse est remontée et se maintient à un taux satisfaisant; pas de prise de poids.

Le 2 mars, le Professeur Broustet décide d'exeater le malade, qui continuera à se reposer, à prendre du Diamox et des désinfectants bronchiques. Le malade sera revu tous les quinze jours à la consultation de cardiologie du service.

Le 4 mars, il nous quitte; il est à ce moment beaucoup moins cyanosé et dyspnéique; il peut se déplacer; les signes cardiaques et pulmonaires se sont amendés, la diurèse est satisfaisante (2 litres par jour).

Le 18 juillet, on le revoit pour bilan clinique et biologique. Depuis le mois de mars, au moment de sa sortie, il n'a pas fait de nouvelle crise de décompensation. Il n'a pas cessé de tousser et de cracher. Il a été suivi tous les quinze jours à la consultation de cardiologie. Il est toujours pléthorique, vultueux, encore cyanosé, mais l'état cardiaque, le poids et la diurèse sont satisfaisants.

Le 14 septembre, on refait un nouveau bilan clinique. Ce malade, qui mange salé et a pour toute thérapeutique 500 mg de Diamox par jour, en deux prises, nous raconte qu'il est moins essoufflé, qu'il marche deux kilomètres sans s'arrêter. Il tousse et crache toujours, mais ses crachats ne sont pas purulents. Il continue de façon non permanente son métier de chauffeur de taxi.

A l'examen, la cyanose et la dyspnée sont bien moins importantes qu'auparavant. Le cœur est arythmique et sourd, mais sans galop ni souffle; on ne palpe pas le ventricule droit. Il existe de légers œdèmes pré-tibiaux,

A l'auscultation du thorax, on perçoit de nombreux râles inspiratoires sibilants et humides, remontant à mi-hauteur dans les deux champs pulmonaires. On décide de faire une cure de désinfection bronchique et de continuer le Diamox.

Le 29 septembre, nous revoyons le malade en pleine poussée bronchique; tous les signes fonctionnels sont majorés, et les signes biologiques sont aggravés. Il est hospitalisé, traité par Diamox couplé avec novurit et chlorammonic; la poussée bronchique cède en trois à quatre jours, et il quitte le service au bout de dix-sept jours. Il continue à prendre du Diamox tous les jours, excepté les deux jours précédant l'injection de novurit, qu'on répétera une fois par semaine; on donne du chlorammonic pendant ces deux jours.

ETUDE DE LA DIURÈSE ET DES BILANS SANGUINS DE CE MALADE AU COURS DU TRAITEMENT PAR LE DIAMOX.

La diurèse.

a) *Diurèse volumétrique.* — Chez ce malade oligurique, à 500 cm³ par vingt-quatre heures, après un démarrage aux

mercuriels, le Diamox a maintenu une diurèse satisfaisante, en général supérieure à 1,500 litre par jour. Il est à noter que :

1° L'administration de lactate de calcium a fait remonter la diurèse, qui était défaillante après quelques jours de Diamox (défaillance par manque de cations ?). Un clocher de 2,800 litres, le plus élevé de toute la courbe, est noté lors de la prise couplée de Diamox et de lactate de calcium.

2° Le chlorammonic a été fait tous les jours, du 8 janvier au 22 février, alors que le novurit avait été arrêté le 13 janvier, après un total de 10 cm^3 répartis sur six jours quasi consécutifs. La diurèse s'est relevée dès l'arrêt du chlorammonic (maintien d'une ligne de base de 2 litres par 24 heures, pendant les 7 jours qui précèdent le départ du malade), alors que les clochers antérieurs à l'arrêt du chlorammonic ne dépassent qu'une fois 2 litres en 24 heures.

b) *Analyse de la diurèse.* — Nous n'avons pas eu les bilans de départ de ce malade avant Diamox. Nous pouvons cependant noter que :

— En ce qui concerne le sodium, après une élimination élevée le premier jour du Diamox, le taux de sodium urinaire tombe avec de temps à autres des clochers d'élimination particulièrement notables après la reprise du régime salé;

— Le potassium, par contre, est éliminé de façon plus constante et plus importante, malgré des valeurs de départ plus faibles que celles du sodium.

Nous n'avons pas étudié les éliminations de chlore, et, en ce qui concerne le CO_2, faute de valeurs de contrôle avant Diamox, nous ne pouvons tirer aucune conclusion des éliminations de bicarbonates.

Le sang.

a) *Les électrolytes.* — Nous n'avons pas noté de variations sensibles du sodium; le potassium a diminué, mais de façon peu importante, et il ne reprendra plus sa valeur antérieure au traitement par le Diamox, ceci sans effet fâcheux, ni du point de vue clinique, ni du point de vue électrocardiographique.

b) En ce qui concerne *la réserve alcaline*, nous n'avons malheureusement pu obtenir aucun dosage valable des bicarbonates sanguins.

c) *Le pH :* de 7 à l'entrée du malade dans le service, il passe à 7,2 dans les huit jours qui précèdent l'emploi du Diamox.

Le Diamox n'arrête pas son ascension. Il atteindra une valeur de 7,4 sous Diamox et se maintiendra aux alentours de 7,2 à 7,3.

d) Etude de pCO_2 et des pO_2 : elle est très intéressante.

— Le pCO_2, avant Diamox, passe de 110 à 100 en huit jours; sous Diamox, chute brutale en sept jours à 57, et maintient du pCO_2 au-dessous de 60 pendant deux mois et demi; légère remontée pendant les trois mois suivants, mais sans qu'il atteigne jamais 70.

— Le pO_2 de 58 remonte à 63 avant Diamox; avec Diamox, il atteint des valeurs supérieures à 100 et ne descendra jamais au-dessous de 70.

Au cours de l'emploi du Diamox, on note une évolution sensiblement parallèle des pO_2 et des pCO_2.

Etude biologique du deuxième séjour.

Les éliminations urinaires de Na ne sont jamais importantes, contrairement à celles de potassium qui sont énormes, sans que ceci entraîne d'ailleurs de modification notable du K plasmatique (le malade était au régime déchloruré).

Les éliminations urinaires de bicarbonates ont été déprimées par l'emploi du chlorammonic et remontent après arrêt de cette thérapeutique, qui était couplée avec l'administration de Diamox.

Observation II.

M. Bou..., 43 ans, entre le 14 février 1955 dans le service du Professeur Broustet. Depuis 1944, il présente tous les hivers des bronchites, avec toux, essoufflement, crachats épais et gommeux le matin, et quelques petites hémoptysies. En 1953, le Docteur Castaing diagnostiquait un emphysème bulleux des deux bases. Au mois de janvier 1955, aggravation, dyspnée permanente, toux, crachats, gros encombrement pulmonaire, cyanose, hépatomégalie douloureuse, œdème des membres inférieurs. Le malade est fatigué et anorexique. Il est traité par la digitaline, le novurit, le régime déchloruré; mais ce traitement n'est pas suivi correctement et tous les signes s'aggravent.

Examen à l'entrée. — Cyanose prononcée à tonalité grisâtre, prédominant aux lèvres et aux ongles; pas d'hippocratisme digital; turgescence veineuse.

— *Appareil respiratoire :* thorax aplati, évasé aux bases, hypersonore; respiration rapide et superficielle; expiration prolongée et sifflante, avec de nombreux râles musicaux; silence respiratoire de la base gauche.

— *Cœur :* ventricule droit visible et palpable au creux épigastrique; rythme rapide, régulier; souffle xyphoïdien musical (n° 3), systolique; 2e bruit pulmonaire claqué; T.A., 11-8.

— *Electrocardiogramme :* hypertrophie ventriculaire droite; ondes P amples.

— *Radiographie thoracique :* espaces intercostaux élargis, poumons hyperclairs, bases déshabitées, surtout à gauche, avec images bulleuses importantes; gros ventricule droit radiologique.

— *Foie* : hypertrophié, déborde dans l'abdomen d'un travers de main; il est ferme, presque dur, non douloureux; il existe un reflux hépato-jugulaire très net.

Numération globulaire : 6.900.000.

Le diagnostic de cœur pulmonaire chronique en poussée aiguë sur un emphysème bulleux est porté. On institue un traitement : oxygénothérapie, novurit, chlorammonic, anticoagulants, ozothine en suppositoires.

Le souffle tricuspidien ne disparaît que le 25 février; la diurèse est à ce moment supérieure à 2 litres par jour sans novurit. A l'électrocardiogramme, les signes de surcharge droite se sont amendés, et le malade quitte le service le 2 mars, très amélioré. Il doit suivre le régime déchloruré et continuer le chlorammonic.

Le 29 avril 1955, il revient dans le service. Il n'a pas suivi le régime déchloruré. Tous les signes antérieurs ont repris avec une nouvelle poussée bronchique aggravant la dyspnée et la cyanose. Il tousse, et son expectoration est abondante et purulente.

Outre les signes pulmonaires accusés, on retrouve tous les signes de défaillance ventriculaire droite précédemment observés, y compris l'insuffisance tricuspidienne, mais un galop droit complète la scène.

Traitement pendant les premières 24 heures : diurétiques mercuriels et chlorammonic; diète chlorurée sodique. Diurèse 2.500 litres.

Les jours suivants, chute de la diurèse; douleur de l'hypocondre droit; grande asthénie; toux et crachats continus; les signes physiques sont inchangés; T.A. 12-8,5.

Traitement : oxygénothérapie, diurétiques mercuriels, régime déchloruré, antibiotiques et théophylline.

Le 5 mai 1955, début du Diamox (0,50 g par jour en deux prises : un comprimé matin et soir), après étude biologique des urines, qui sera régulièrement pratiquée ensuite. Au point de vue sanguin, il est régulièrement suivi par le laboratoire de cardiologie. La diurèse passe alors de 1 litre par 24 heures à 1.500 litre. Les signes physiques s'améliorent; le ventricule droit a diminué; le

souffle xyphoïdien persiste; les signes pulmonaires se sont amendés.

Le 20 mai, on adjoint à la thérapeutique du lactate de calcium, et la diurèse, qui avait un peu fléchi, reprend très bien sous l'action conjuguée du Diamox et du lactate de calcium.

Le 28 mai, cependant, devant l'apparition d'un léger œdème des membres inférieurs, on décide de faire deux injections de novurit. Les signes pulmonaires sont stationnaires.

Le 8 juin, la diurèse est satisfaisante (2 litres par 24 heures), le souffle xyphoïdien et l'encombrement bronchique ont disparu, et on note une amélioration électrocardiographique : baisse de l'amplitude des ondes P.

Le 19 juin, on note que la diurèse atteint en moyenne 2 litres par vingt-quatre heures, le Diamox étant employé seul. On permet au malade de manger salé, et, le 27 juin, après une semaine de régime normal et de Diamox seul, il est apyrétique, sa cyanose a disparu, il urine 2 litres par jour et se sent bien. On le renvoie chez lui, et il quitte le service avec les consignes suivantes : repos de deux mois, régime salé deux jours par semaine; Diamox, 2 comprimés par jour, et, à la moindre toux, venir se faire examiner.

Le 2 août, on revoit ce malade en bon état général, mais avec une légère cyanose; le souffle systolique xyphoïdien est revenu; le foie n'est pas gros, mais il existe de légers œdèmes des membres inférieurs. Il est à noter que ce malade n'a pas suivi son régime et que, de nouveau, il fume sans arrêt. Il prend tous les jours 2 comprimés de Diamox. On lui conseille de ne plus fumer, et d'essayer de suivre un régime déchloruré strict.

Le 13 septembre, il est revu à la consultation de cardiologie; il n'a pas suivi son régime; il a continué à prendre 2 comprimés de Diamox par jour; il se plaint de douleurs aux jambes, il ne peut monter plus d'un étage sans s'arrêter; il tousse moins et ne crache pas. A l'examen, on relève une cyanose, surtout apparente au niveau des ongles et des lèvres; les prises de sang qui sont pratiquées à ce moment montrent un sang veineux noir et un sang artériel comparable au sang veineux d'un sujet normal; le ventricule droit est palpable et visible au creux épigastrique; il existe

un souffle systolique xyphoïdien n° 5, rude, irradiant vers la pointe, et un éclat de B 2 au foyer pulmonaire.

L'électrocardiogramme montre des ondes P très amples, avec des ondes T diphasiques en D 2-D 3.

Le foie atteint le niveau de l'ombilic; il est ferme, sensible, et il existe un gros reflux hépato-jugulaire, ainsi que des œdèmes bilatéraux des jambes prenant le godet, remontant jusqu'au tiers supérieur de la jambe; l'ampliation thoracique est très faible; la respiration est très superficielle, avec des sibilants et un silence respiratoire de la base gauche.

La radiographie pulmonaire montre une extension des images bulleuses; le lobe inférieur gauche est presque complètement remplacé par une énorme bulle.

Il semble cependant que la diurèse reste satisfaisante.

Le 27 octobre, on le revoit à nouveau; il est à ce moment mieux qu'à la consultation précédente.

Etude de la diurèse et des bilans sanguins au cours du traitement par le Diamox.

La diurèse.

Diurèse volumétrique : elle atteint 2,500 litres les premières 24 heures avec le novurit; elle s'abaisse les trois jours suivants, malgré de nouvelles injections de novurit; le dernier novurit donne une diurèse de 1 litre en vingt-quatre heures. L'emploi du Diamox coïncide avec une remontée de la diurèse de 1,500 litre-2 litres par vingt-quatre heures. Mais, au bout de quelques jours, la diurèse retombe à 1 litre par vingt-quatre heures; puis elle remonte aux alentours de 1,500 litre par vingt-quatre heures, et cette ascension coïncide : 1° avec l'arrêt du chlorammonic, qui fut continué après l'arrêt du novurit; 2° avec l'adjonction de lactate de calcium.

Deux injections de novurit ont été faites par la suite, à trois jours d'intervalle l'une de l'autre. A la première

correspond une diurèse de 2 litres par vingt-quatre heures; l'autre ne donne qu'une augmentation insignifiante de la diurèse. Par la suite, avec Diamox et lactate de calcium, la diurèse se maintient à 2 litres à partir du début du mois de juin jusqu'à la fin de ce mois (moment où le malade quitte le service, et ceci malgré une reprise du régime salé à partir du 19 juin).

Analyse de la diurèse : l'excrétion de sodium augmente sous Diamox, mais faiblement au début, et cet effet s'épuise rapidement. Mais, plus tard, il existe des éliminations importantes de Na, qui suivent d'ailleurs des augmentations du taux sanguin de cet électrolyte.

Les éliminations de potassium sont, en moyenne, très fortement augmentées. Les courbes d'élimination de sodium et de potassium se montrent grossièrement divergentes.

Ce sont les éliminations de CO_2 et de Ca qui sont proportionnellement les plus franchement augmentées. Elles atteignent constamment un niveau largement supérieur à celui des valeurs de contrôle avant Diamox. Elles évoluent de façon sensiblement parallèle.

Phosphates et sulfates ont des courbes d'élimination parallèles, qui ont été un peu augmentées au cours du traitement par le Diamox.

Le sang.

Les électrolytes : dans l'ensemble, on ne note que peu de variations, sinon de petites augmentations du taux de Na, auxquelles correspondent d'ailleurs des augmentations de l'excrétion urinaire de cet électrolyte.

Le pH : il n'a pas varié sous Diamox et s'est sensiblement maintenu autour de 7,2 pendant toute la durée du traitement. Au moment de l'entrée du malade dans le service, le pH était également à 7,2 avec oxygénothérapie et mercuriels.

Le pCO_2 : sous novurit-oxygène, sans Diamox, le pCO_2 est à 93. Après Diamox, il descendra jusqu'à 56 au bout d'un mois, puis il remonte, mais sans jamais dépasser 70.

Le pO_2 : lors du premier séjour (il n'avait pas été donné de Diamox), il s'est abaissé de 77 à 74, puis à 70. Dès l'emploi du Diamox (deuxième séjour), il remonte brusquement à 85, puis redescend, mais il se maintient toujours au-dessus de 70, plafonnant à 88.

Observation III.

M. Le..., 23 ans, entre dans le service du Professeur Broustet le 25 avril 1955; il vient de l'Hôpital d'Arcachon, où il avait été hospitalisé après un long voyage qui l'avait beaucoup fatigué. Ses antécédents sont chargés : un mal de Pott dorso-lombaire, qu'il a fait à l'âge de 2 ans, lui a laissé une gibbosité angulaire médiane, avec plicature du rachis dorsal. A 12 ans, un mal de Pott cervical guérit sans abcès, avec ankylose. A 15 ans, une monoplégie du membre inférieur droit guérit sans séquelles.

En 1954, apparaissent de la dyspnée, une raucité de la voix avec dysphonie, et des œdèmes des membres inférieurs. Le 1er avril 1955, il arrive à Arcachon, aphone, cyanosé, dyspnéique, gonflé d'œdèmes. Le 8 avril, il est admis à l'Hôpital d'Arcachon, où, pendant treize jours, il reçoit tous les jours 1/4 de mg de ouabaïne. Cette thérapeutique, loin de l'améliorer, n'enraye pas l'aggravation, et on fait à ce moment : digibaïne, novurit en suppositoires, plus XX gouttes de digitaline par jour.

A son entrée dans le service du Professeur Broustet, le tableau est impressionnant : malade extrêmement cyanosé et gris, haletant, dans l'attitude de la prière mahométane, extraordinairement gibbeux. Le thorax est écrasé, évasé aux bases, absolument difforme.

Examen. — Le cœur est très rapide; les bruits sont bien perçus, mais dans la région antérieure et médiane du thorax, on perçoit

un bruit superficiel, systolo-diastolique, à type de frottement variable avec la respiration, et n'irradiant pas. On note un état de collapsus artériel et de turgescence veineuse généralisée.

A l'auscultation des poumons, marée de râles fins, remontant très haut, jusqu'aux sommets.

L'abdomen est distendu par une ascite importante, et il existe d'énormes œdèmes des membres inférieurs, du scrotum, des lombes et de la paroi abdominale.

Une thérapeutique d'urgence est instituée : novurit, oxygène, solucamphre, qui n'amène aucune amélioration. On pratique quelques heures plus tard une saignée, et on fait, en plus du novurit, une injection de cédilanide intraveineuse. Dans la nuit, on refait cédilanide et novurit.

Le 26 avril, l'amélioration est notable; la diurèse, auparavant misérable, est passée à 2 litres par 24 heures; le frottement précordial a disparu, ainsi que les râles pulmonaires; mais le malade garde toujours cette attitude de prière mahométane.

Le 27 avril, sous chlorammonic-novurit-cédilanide et régime déchloruré, l'amélioration continue. La diurèse est maintenue à 2 litres; le malade peut, pendant quelques instants se coucher sur le côté. Les jours suivants, alternatives de mieux et d'aggravation. Le malade se débloque bien sous cédilanide-novurit, mais dort toujours à plat ventre. L'examen laryngé a montré une paralysie récurrentielle gauche. On précise l'examen :

— *Cœur* : souffle systolique en écharpe; éclat de B 2 au foyer pulmonaire; E.C.G. : hypertrophie ventriculaire droite, dilatation auriculaire droite.

— *Poumons* : quelques râles des bases.

— *Abdomen* : l'ascite persiste; vitesse circulatoire (bras-langue), 25 secondes; pression veineuse, 25 cm.

Le 12 mai, l'amélioration persiste; la diurèse est bonne; le malade peut dormir couché sur le côté. Il présente une tachycardie régulière à 120-130.

— Le 25 mai, on lui donne 2 comprimés de Diamox à 250 mg, qu'on continuera tous les jours. On arrête les injections de novurit et on continue la cédilanide tous les deux jours.

Dix jours plus tard, il faut reprendre le novurit; la diurèse est en effet insuffisante : 1 litre par jour en moyenne. Le novurit sera donc fait à la demande, en se basant sur l'état des œdèmes; le malade s'améliore lentement; les signes d'auscultation cardiaque persistent, ainsi qu'un certain degré d'œdème des membres inférieurs, mais on note une amélioration des tracés électrocardiographiques :

Cette thérapeutique : cédilanide intraveineuse (2 cm³ tous les deux jours); Diamox (2 comprimés par jour) et novurit de temps à autre (tous les 3 à 10 jours), est continuée jusqu'au moment du départ.

Le 17 août, le malade quitte le service; il retourne en maison de repos à Arcachon, où la thérapeutique est continuée, avec quelques modifications : les injections de novurit seront accompagnées de chlorammonic; elles sont faites tous les douze à quatorze jours.

Le malade, au moment de son départ, garde une légère cyanose, qui s'accentue aux efforts, et de légers œdèmes des chevilles. Il supporte mal la position allongée.

Pendant toute la durée du séjour dans le service, il a suivi un régime déchloruré.

Etude de la diurèse et des bilans de ce malade.

La diurèse.

Diurèse volumétrique :

1° On n'a jamais pu arrêter définitivement les mercuriels. Le Diamox a probablement permis quand même d'espacer les injections de novurit.

2° Le Diamox n'a donc pu maintenir seul une diurèse satisfaisante chez ce malade. On a obtenu, pendant les premières quarante-huit heures du traitement au Diamox, une bonne diurèse (3,600 litres).

Pendant les huit jours qui vont suivre, la diurèse n'est que

de 1 litre en moyenne par 24 heures. Sur cette ligne de base vont se greffer des clochers à 2 litres ou 2,500 litres après novurit.

Avant l'emploi du Diamox, on a dû faire 16 injections de novurit de 2 cm^3 chacune, en 28 jours, pour maintenir une diurèse convenable. Pendant l'emploi du Diamox, le nombre de ces injections a été de 14 en 85 jours.

On n'a pu espacer les injections de novurit de plus de quatorze jours malgré le Diamox, les œdèmes réapparaissant au bout de ce temps.

Analyse de la diurèse. — L'élimination de Na s'élève brusquement après Diamox, puis décroît également rapidement. Par la suite, un nouveau clocher d'élimination est à noter; il coïncide avec une brusque élévation du taux sanguin de Na (la raison de cette élévation n'a pu être précisée).

L'élimination du K ne semble pas avoir été influencée par l'emploi du Diamox. Au contraire, les valeurs de contrôle sont supérieures à celles obtenues sous Diamox, mais les éliminations de cet électrolyte sont toujours très importantes au cours du traitement.

Les éliminations de bicarbonates sont considérables. Elles augmentent immédiatement après Diamox et se maintiennent à des taux importants, avec, de temps en temps, des clochers encore plus élevés. Les éliminations de phosphates et de sulfates sont de même augmentées. Elles évoluent de façon parallèle.

Le sang.

Les électrolytes sanguins ne varient pratiquement pas.

Le pH : l'état du malade n'a pas permis de répéter de façon satisfaisante les mesures de pH, de pO_2 et de pCO_2. Cependant on remarque que l'emploi du Diamox n'a pas déprimé le pH; au contraire, il passe de 7,15 à 7,27.

Le pCO_2 va passer de 90 à 67 puis à 73.

Le pO_2 passe de 79 le 25 mai à 59 le 7 juin; puis il remonte à 75.

Observation IV.

M. Ro..., 52 ans, entre le 5 mai 1955 dans le service de cardiologie du Professeur Broustet. Il raconte une histoire de pneumopathies à répétition avec toux obnubilante et crachats blanchâtres abondants, datant de plusieurs années.

Il a été traité à deux reprises, au cours d'épisodes aigus, à l'Hôpital Saint-André. Il était, à ce moment, cyanosé et œdématié. Il reprend son travail après son premier séjour dans cet hôpital, mais bientôt réapparaissent toux, oppression, dyspnée, tachycardie et cyanose. Il suivait un régime déchloruré approximatif, et on pratiquait tous les mois une saignée de 350 cm³. En octobre 1953, nouvelle hospitalisation, motivée par une exagération de tous les signes : dyspnée. cyanose intense, tachycardie, œdème des membres inférieurs.

La thérapeutique : mercaptomerine (une injection tous les deux jours), cédilanide, alliée au régime déchloruré strict, amène une amélioration spectaculaire, et le malade peut quitter l'hôpital au bout de trois semaines. Mais, à l'occasion d'un écart de régime au mois de février 1955, survient une nouvelle rechute, qui ne cède pas, et, devant la persistance de son état, il est hospitalisé dans le service.

C'est un sujet pléthorique, rougeaud, aux lèvres cyanosées, à la voix grasseyante, à la respiration rapide et superficielle.

Examen :

— *Thorax :* carré; ampliation quasi-nulle, sonorité normale;

— *Cœur :* tachycardie à 100; auscultation négative; T.A. 14-9; E.C.G. : signes d'hypertrophie auriculaire et ventriculaire droite;

— *Respiration :* humée, avec égalisation des deux temps; râles humides et ronchus;

— *Radiographie thoracique :* gros cœur global, zones d'emphysème des bases;

— *Abdomen :* ballonné; le foie est gros, il existe un reflux hépato-jugulaire net;

— *Œdèmes* : jambiers bilatéraux gardant l'empreinte du doigt.

La diurèse est de 1 litre à 1,300 litre par jour. Les urines contiennent 1,60 g d'albumine par litre; l'urée sanguine est à 0,65 g.

Le traitement institué est le suivant : régime déchloruré, chlorammonic, novurit.

Le 17 mai, sous l'influence de ce traitement, le malade va uriner 1,500 litre à 2,500 litres par jour; à cette date, il a perdu 9 kg.

Le 23 mai, l'albuminurie est à 0,15 g; l'amélioration continue, les œdèmes ont disparu.

Le 25 mai, on arrête les diurétiques mercuriels et le chlorammonic. On donne du Diamox, 2 comprimés à 250 mg par jour, tous les jours.

Le 7 juin, l'amélioration continue; les râles thoraciques ont disparu; à l'E.C.G., on note une diminution discrète des signes d'hypertrophie auriculaire droite; les tests pulmonaires sont satisfaisants.

Le 9 juin, il quitte le service.

Ce malade a toujours refusé de se soumettre aux contrôles biologiques au cours de la thérapeutique au Diamox.

On le revoit le 25 octobre 1955. Il est alors en bon état général, mais on note l'existence d'une cyanose prononcée. On décide la reprise de la thérapeutique au Diamox, qu'il prendra chez lui.

Bilans.

Le Diamox n'a pas eu d'influence sur la diurèse de ce sujet. Il n'a d'ailleurs reçu de Diamox qu'après disparition de ses œdèmes.

Analytiquement, dès l'emploi du Diamox, on note une brusque et éphémère élévation dans l'élimination du Na.

Les éliminations urinaires de bicarbonates augmentent de façon parallèle aux éliminations de Ca.

Les bilans urinaires de ce malade ont été trop peu nombreux, et, au point de vue sanguin, nous n'avons pu pratiquer chez lui aucun examen.

C. *Etude et discussion des résultats d'ensemble. Comparaison avec les résultats des autres auteurs.*

Quelle idée pouvons-nous nous faire, après étude de ces quatre cas, de l'action du Diamox dans le cœur pulmonaire chronique?

Au point de vue clinique d'abord, il est difficile de faire la part de ce qui revient au Diamox seul. Il est certain que le Diamox est loin de suffire au traitement de malades présentant les tableaux de nos cas I, II, et III, au moment de leur entrée dans le service. Nous pensons que ce n'est jamais en dernier recours que l'on doit s'adresser au Diamox, alors que les autres thérapeutiques se sont montrées impuissantes. Il n'y a pas de médicament miracle, pas plus dans le cœur pulmonaire chronique que dans d'autres maladies, et la thérapeutique d'une telle affection ne peut en aucune façon être univoque, compte tenu de la complexité des désordres anatomiques et physiopathologiques. Cependant, l'emploi du Diamox a coïncidé, en règle générale, avec une diminution de la dyspnée et, plus tardivement, avec une amélioration, voire une disparition de la cyanose, éléments que l'oxygénothérapie des thérapeutiques classiques n'influençait que peu.

Le Diamox est-il diurétique ?

Nous répondrons par l'affirmative :

1° Il a maintenu chez notre premier malade une diurèse satisfaisante après l'arrêt des mercuriels. On nous objectera que cette diurèse est peut-être due au chlorammonic, qui fut donné avec le Diamox.

Remarquons simplement que la diurèse s'est encore améliorée sous Diamox, après l'arrêt du chlorammonic.

2° Chez notre second malade, l'emploi du Diamox coïncide avec la reprise d'une diurèse que les mercuriels étaient

impuissants à maintenir à un niveau satisfaisant au bout de quelques injections.

Sans doute n'en est-il pas de même en ce qui concerne le cas numéro III (le malade n° IV, indiscipliné, n'a plus recueilli ses urines dès qu'il lui fut permis de se lever). Nous pensons que le Diamox a au moins permis, chez M. L..., d'espacer les injections mercurielles, ce qui est loin d'être un résultat négligeable.

Comment évoluent les éliminations urinaires d'électrolytes sous Diamox ?

1° *Le sodium* : nous pensons être en droit de conclure que :

a) l'élimination de sodium s'élève dès l'emploi du Diamox;

b) cette élévation est transitoire;

c) elle reprend lorsque le malade n'est plus soumis au régime déchloruré.

2° *Le potassium :*

a) les éliminations ont toujours été importantes;

b) chez trois des quatre malades étudiés (I, II, IV), les éliminations sous Diamox ont augmenté par rapport aux valeurs de contrôle; chez le troisième malade, les valeurs de contrôle avant Diamox sont également importantes;

c) l'augmentation des éliminations de potassium, moins notable immédiatement que pour le sodium, est plus soutenue.

3° *Les bicarbonates :*

a) leur élimination augmente fortement sous Diamox, et elle suit une courbe parallèle à celle du calcium:

b) cette augmentation de l'élimination des bicarbonates persiste pendant toute la durée de l'administration du Diamox.

Les phosphates et sulfates urinaires sont également augmentés.

Quelles sont les modifications sanguines qu'entraîne l'emploi du Diamox?

1° *Les électrolytes sanguins* sont demeurés remarquablement stables; sodium et potassium, en particulier, ne subissent que des variations minimes.

2° *Le pH :* le Diamox n'a pas aggravé l'acidose de ces malades. Il y a des cas où le pH continue même à monter sous Diamox, ce qui semble bien prouver que le fait essentiel est la réduction de l'acidose gazeuse. Nous verrons plus loin qu'il n'en n'a pas été de même chez d'autres malades en état d'acidose aiguë, traités par le Diamox dans le service.

3° *L'hématose* : le pCO_2 est constamment et nettement abaissé au cours de l'administration du Diamox. Les baisses rapides et importantes des pCO_2 ont toujours coïncidé, chez nos malades, avec son emploi.

Les pO_2 s'améliorent de même dès l'emploi du Diamox.

Diamox et chlorammonic.

Il existe un antagonisme entre ces deux produits, qui se manifeste :

1° sur le volume de la diurèse : celle-ci s'améliore après arrêt du chlorammonic (observations I et II);

2° sur la qualité de cette diurèse (observation I, 2e séjour) : l'administration de chlorammonic au cours du traitement par le Diamox a fait diminuer l'excrétion urinaire des bicarbonates. Celle-ci remonte après arrêt du chlorammonic et maintien du Diamox.

Diamox et cations.

L'adjonction de cations (calcium sous forme de lactate) améliore la diurèse sous Diamox (observations I et II).

Ce fait est à rapprocher de l'observation de Nadell, qui constate qu'une hyperkaliémie est favorable à l'action du Diamox. Mais il est plus probable que l'hyperkaliémie agit en synergie avec le Diamox, en diminuant la réabsorption rénale des bicarbonates.

K. E. Roberts, H. T. Randall, H. L. Sanders et M. Hood ont en effet démontré que la réabsorption tubulaire des bicarbonates est augmentée chez les hypokaliémiques.

Diamox et mercuriels.

Nous ne pensons pas que l'on puisse comparer l'action des mercuriels et du Diamox au point de vue diurèse. Les mercuriels favorisent surtout l'élimination de chlore, et le Diamox entraîne l'élimination du sodium et des bicarbonates. Le Diamox n'a jamais été employé comme seul diurétique au moment de l'entrée des malades dans le service.

Dans certains cas, nous avons pu nous passer complètement de mercuriels. Mais, chez les cœurs pulmonaires chroniques en pleine décompensation, on peut penser que le Diamox seul n'est pas suffisant pour maintenir une diurèse volumétrique satisfaisante. Les deux produits sont faits pour se compléter, d'autant plus qu'il est prouvé que les mercuriels agissent mieux quand le sujet est en état d'acidose tissulaire. Le Diamox permet, à ce moment, d'espacer les injections mercurielles.

Diamox et régime déchloruré.

La reprise du régime salé a été décidée, sous Diamox, pour les malades I et II, et ceci sans effet fâcheux. A partir de ce moment, les éliminations urinaires de sodium ont augmenté. La diurèse n'a pas fléchi, et il n'y a pas eu de syndrome de rétention hydrosaline. L'emploi du Diamox

doit permettre, dans un certain nombre de cas, d'*assouplir* le régime strictement déchloruré, que de nombreux malades s'empressent d'abandonner une fois sortis de l'hôpital.

Diamox et acidose

Les risques d'acidose dus au Diamox nous paraissent négligeables chez les cœurs pulmonaires chroniques. On peut penser que ceci tient à la chronicité de l'acidose respiratoire et à l'une de ses conséquences les plus importantes, la réabsorption accrue de bicarbonates au niveau du tube rénal. Cette réabsorption, nous l'avons vu, est beaucoup plus importante dans le cœur pulmonaire chronique que dans les acidoses aiguës d'origine respiratoire. Il est probable que cet excès de bicarbonates, qui existe dans le cœur pulmonaire chronique, par rapport au cœur pulmonaire aigu, pour un même pCO_2, nous met dans une certaine mesure, à l'abri des risques d'acidose métabolique.

Pour certains auteurs d'ailleurs, l'acidose métabolique aurait une action bénéfique sur la sensibilité des centres respiratoires.

Quatre autres malades du service ont été traités par le Diamox, à l'occasion d'états d'acidose respiratoire aiguë, secondaires à des infarctus pulmonaires. Le Diamox fut donné tous les jours, à raison de 500 mg par jour, en deux prises, et dyspnée et cyanose s'améliorèrent nettement. Mais, au bout d'une dizaine de jours de traitement par le Diamox, des baisses des pH artériels, non accompagnées d'ailleurs de signes cliniques d'acidose, ont conduit à interrompre l'administration du Diamox. Ceci pose la question de la thérapeutique discontinue au Diamox.

Effets secondaires.

Nous n'en avons noté aucun. Un de nos malades a présenté, pendant trois jours, une diarrhée qui n'a fait l'objet

d'aucune thérapeutique spéciale et qui a cédé sans qu'on ait à modifier les doses de Diamox.

Tous nos malades ont fait l'objet d'une étude de leurs fonctions pulmonaires (volumes pulmonaires, détermination de la ventilation alvéolaire). Etant donné la pluralité des thérapeutiques poursuivies, il ne nous a pas paru possible de rapporter les améliorations constatées uniquement à l'action du Diamox. De toute façon, l'amélioration de la ventilation alvéolaire et de la ventilation globale n'était pas suffisante pour expliquer l'amélioration clinique et biologique constatée chez nos malades.

Notre expérience, bien que réduite, confirme, à quelques détails près, les opinions de la grande majorité des autres auteurs au sujet de l'emploi du Diamox dans le traitement du cœur pulmonaire chronique. Que ce soit sur la diurèse (et il importe de bien dissocier diurèse volumétrique et diurèse « efficace » si l'on peut dire), ou sur les variations de l'hématose, nos résultats sont superposables à ceux de Nadell, Goldston, Heiskel, Belsky, Klaumann, Haynes et Kahn, Falbriard et Ruskin, pour ne citer que ces auteurs.

Nous pensons cependant, contrairement à Schwartz (W.B.), et bien que nous soyons sur plusieurs autres points en accord avec lui, que le Diamox abaisse de façon importante les pCO_2 des cœurs pulmonaires chroniques. Quant au danger d'acidose auquel certains auteurs attribuent l'échec du Diamox dans le traitement de cœurs pulmonaires chroniques en poussée aiguë, il nous paraît minime. Ces auteurs n'ont d'ailleurs pas apporté la preuve de l'acidose périphérique.

Nous avons déjà dit pourquoi nous pensons que, dans le cœur pulmonaire chronique, et seulement dans ce cas, le risque d'acidose est négligeable. De toute façon, le pH des malades traités par le Diamox demande à être vérifié.

COMMENT PEUT-ON CONCEVOIR LA CONDUITE D'UN TRAITEMENT DU CŒUR PULMONAIRE CHRONIQUE PAR LE DIAMOX ?

Il est sans doute présomptueux, après l'étude de quatre cas seulement, d'essayer de mettre sur pied une posologie du Diamox. Cependant, voici quelle est notre conception de l'emploi de ce produit.

1° Il est évident que le Diamox ne suffit pas à traiter les malades atteints de cœur pulmonaire chronique. Il n'est qu'un des maillons de la thérapeutique et ne peut qu'exceptionnellement être employé seul. Il agit en effet presque exclusivement sur l'acidose respiratoire; mais c'est actuellement le seul médicament capable d'améliorer cette acidose.

Nous avons employé des doses de 500 mg par jour en deux prises. Ces doses journalières nous semblent suffisantes. Nous avons donné le Diamox tous les jours pendant de longues périodes, et c'est là que notre expérimentation pèche. Il nous semble indispensable, à la lumière de notre expérience actuelle, d'essayer l'emploi du Diamox en doses fractionnées, séparées par des intervalles libres de plusieurs jours.

2° Il est utile d'adjoindre au Diamox des cations (calcium par exemple, sous forme de lactate), quand la diurèse fléchit quantitativement et qualitativement.

3° Il ne faut pas donner de chlorammonic en même temps que du Diamox.

4° Il est possible d'assouplir, sans effet fâcheux, le régime de restriction chlorurée sodique.

5° L'emploi du Diamox nécessite une surveillance de la réserve alcaline ou, mieux, du pH sanguin.

CONCLUSIONS

Dans le tableau du cœur pulmonaire chronique, anoxie, polyglobulie, hypervolhémie et rétention de CO_2 sont des éléments bien connus. Depuis quelques années, on a mis l'accent sur l'hyposensibilité des centres respiratoires au CO_2, et sur l'augmentation de la réabsorption des bicarbonates au niveau du tube urinifère, qui surviennent chez ces malades en état d'acidose respiratoire chronique.

Un dérivé de la sulfanilamide (6063 ou Diamox), non toxique, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, vient, après de longues recherches, d'être proposé comme diurétique. Divers travaux cliniques et physio-pathologiques ont porté sur ce produit. L'accord des auteurs ne paraît pas réalisé sur son efficacité réelle dans le cadre très général des insuffisances cardiaques et des syndromes de rétention hydrique. Sans doute pourrait-on objecter que toutes les études sont loin d'être superposables, car elles portent sur des groupes de malades disparates.

Quoi qu'il en soit, l'étude des différents travaux sur le Diamox publiés jusqu'à maintenant nous a permis de constater un accord à peu près unanime en ce qui concerne l'utilité du Diamox dans le traitement du cœur pulmonaire chronique.

Ce produit a fait l'objet d'une étude clinique et biologique portant sur la diurèse, l'élimination des électrolytes urinaires et l'hématose.

Quatre malades atteints de cœur pulmonaire chronique ont ainsi été l'objet d'une étude complète, pendant des périodes variant de un à six mois. Le Diamox a été donné tous les jours, à raison de 500 mg en deux prises.

D'après notre expérience, confrontée avec les autres résultats traitant d'une utilisation plus générale du produit, il nous semble que le Diamox a une action certaine :

1° Sur la diurèse. Habituellement, le Diamox entraîne une augmentation de la diurèse. Cette amélioration n'est cependant pas toujours suffisante pour entraîner l'arrêt des diurétiques mercuriels. Mais dans ces cas l'emploi du Diamox entraîne une économie importante de ces derniers.

2° Nous nous sommes aperçu qu'il existait un antagonisme entre Diamox et chlorure d'ammonium, antagonisme qui affectait le volume des urines et leur composition. Nous pensons, d'autre part, que la diurèse au Diamox demande parfois à être entretenue par l'administration de cations, tels que le calcium sous forme de lactate.

3° Sur l'élimination urinaire des électrolytes. Le Diamox augmente l'élimination urinaire de sodium (de façon transitoire et discontinue); de potassium (d'une façon plus régulière); et surtout de bicarbonates; l'excrétion de ceux-ci demeure élevée pendant de très longues périodes.

4° Sur l'hématose. La saturation sanguine en oxygène s'est toujours améliorée au cours de l'emploi du Diamox. Nos malades ont pourtant été l'objet, avant l'emploi du Diamox, des thérapeutiques maintenant classiques du cœur pulmonaire chronique : oxygène, broncho-dilatateurs, désinfectants bronchiques, diurétiques mercuriels. C'est à partir du moment où le Diamox est ajouté à cette thérapeutique, ou qu'il en remplace un ou plusieurs éléments, que surviennent les améliorations les plus nettes, portant sur la saturation du sang en oxygène et sur la diminution de l'hypercapnie. Dans tous les cas, les pCO_2 ont diminué de façon nette et sont demeurés largement au-dessous des limites jusque-là atteintes avant l'emploi du Diamox.

Il nous semble, compte tenu de ces divers éléments, que le Diamox est peut-être le seul médicament qui permette l'éli-

mination du CO_2 en quantité importante dans le cœur pulmonaire chronique.

Nous n'avons constaté chez aucun de ces malades l'apparition d'une acidose qui nous oblige à suspendre l'emploi du Diamox. Bien au contraire, l'administration du produit a été, dans certains cas, compatible avec une élévation du pH sanguin. Nous avons vu qu'il n'en n'a pas été de même pour d'autres malades, qui n'étaient d'ailleurs pas des cœurs pulmonaires chroniques.

Notre thérapeutique au Diamox a été conduite sans interruption pendant toute la durée de l'hospitalisation. Ce n'est que récemment que nous en sommes arrivé à l'administrer de façon discontinue. Il serait certainement indispensable de préciser les effets d'une posologie fractionnée.

Si ce produit doit être employé en association avec les thérapeutiques habituelles, et si son emploi demande à être surveillé par des analyses de l'hématose et de l'équilibre acido-basique des malades, il s'avère du moins être un chaînon indispensable de notre thérapeutique du cœur pulmonaire chronique.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. SIGALAS.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
P. BROUSTET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 28 novembre 1955.
Le Recteur de l'Académie,
E. DELAGE.

Mr. Bour...

Diurèse

Avril Mai Juin

N N N N N

Cl.

L

D

2.500
2.000
1.500
1.000
500
0

N = novurit
Cl = Chloramonic
L = Lactate de Ca
D = Diamox

Mr. Boi...

Diurèse

Janvier Février Mars

N N N N N N

Cl.

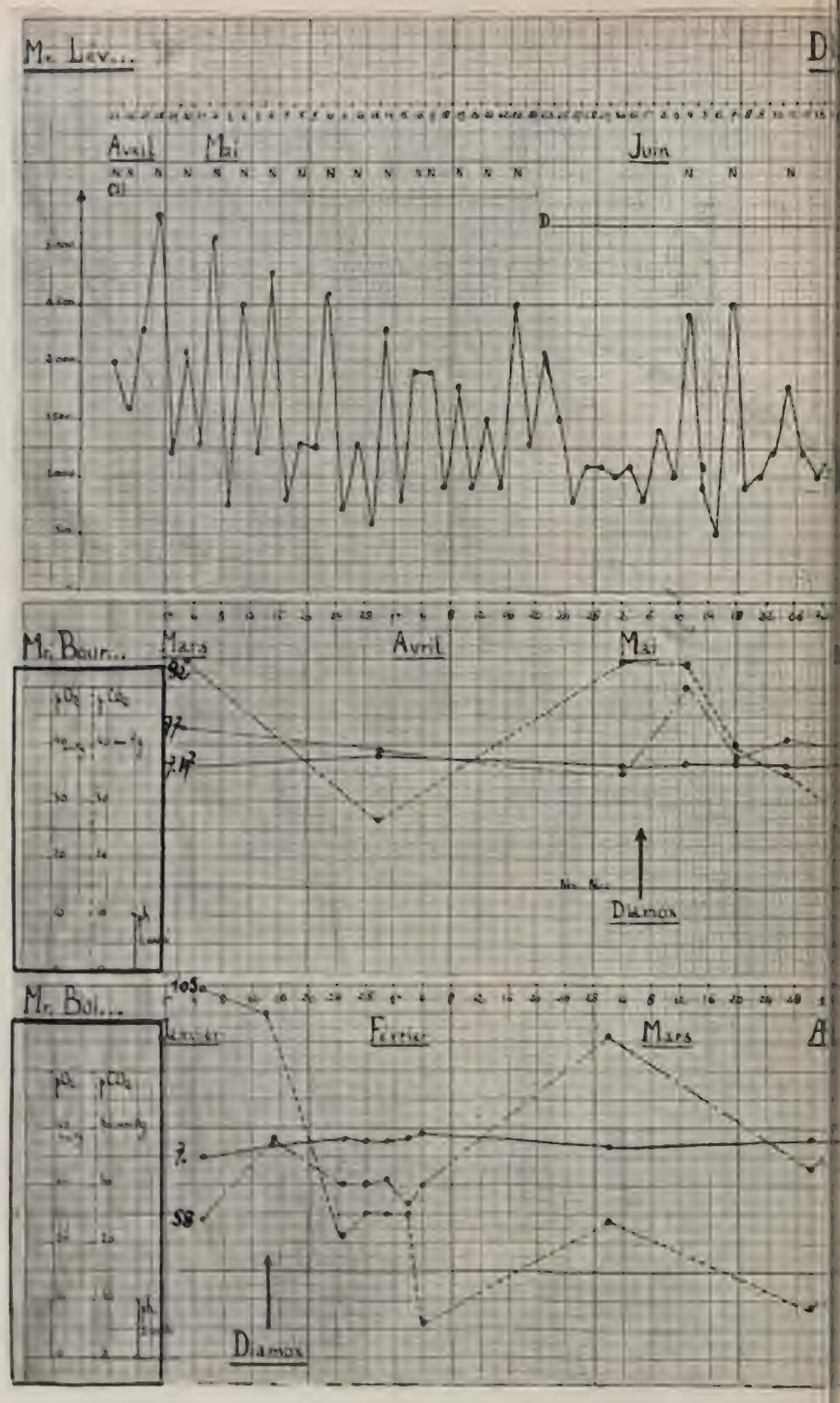
L L L

D

Partie

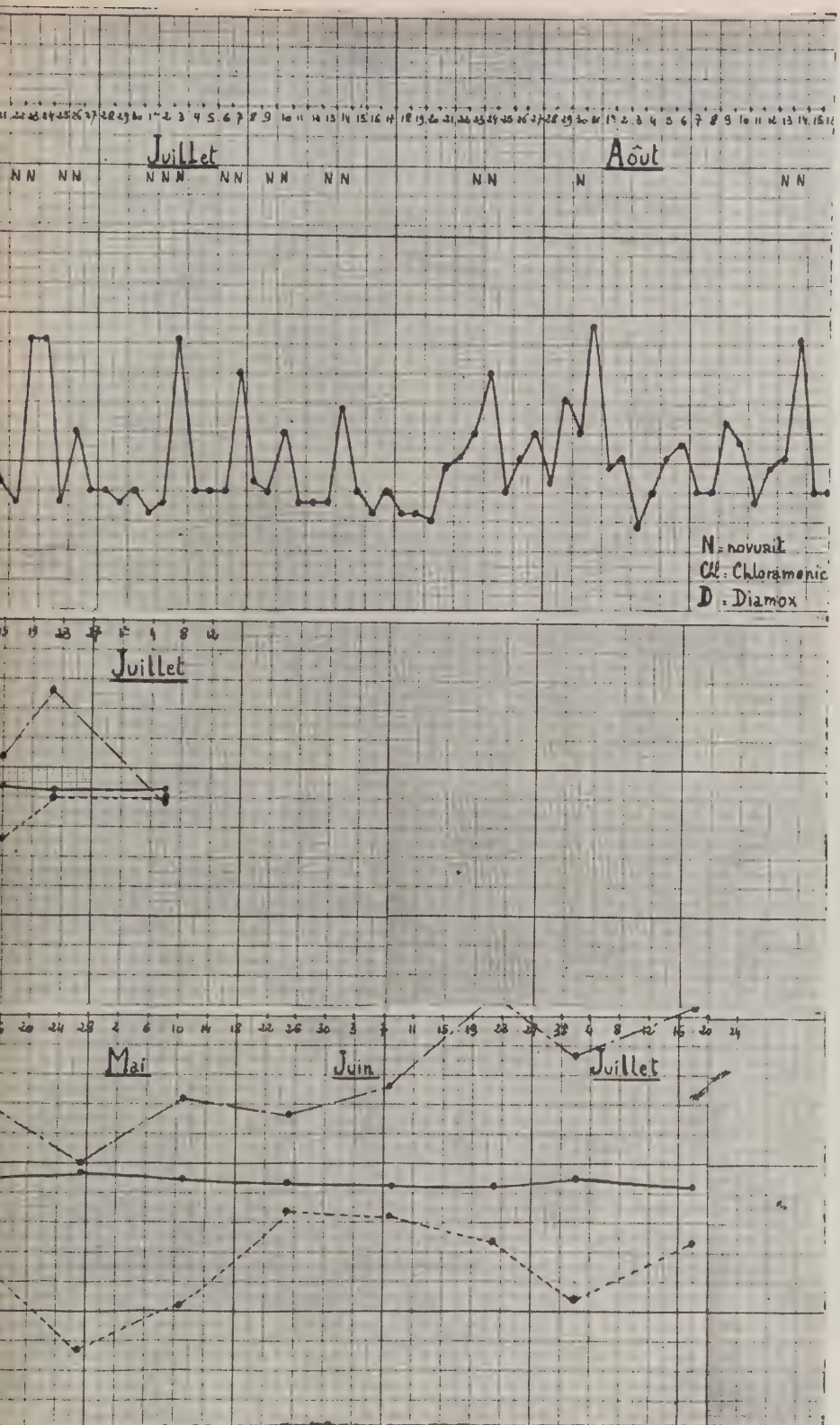
2.500
2.000
1.500
1.000
500
0

N = novurit
Cl = Chloramonic
L = lactate de Ca
D = Diamox



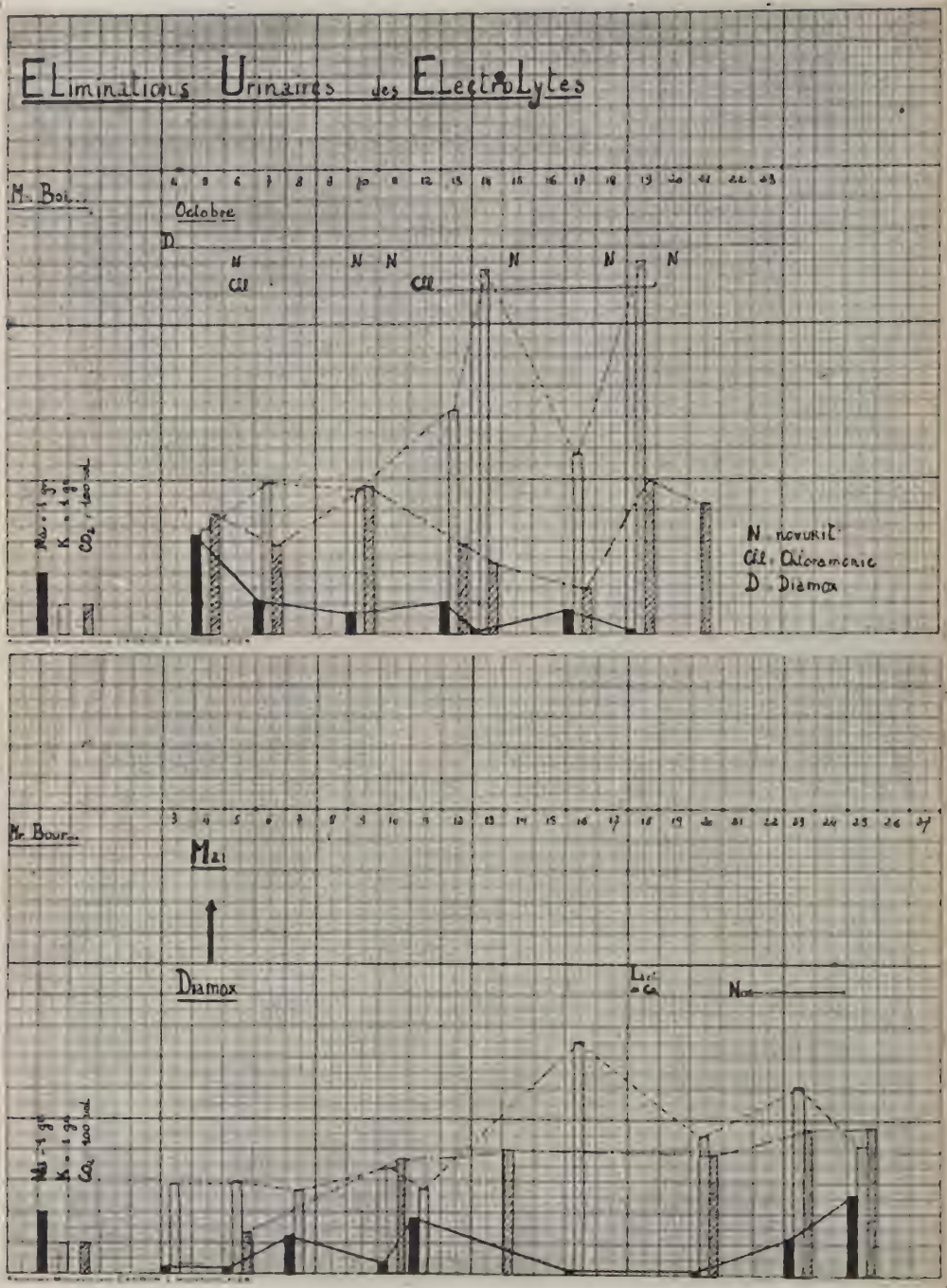
— Par suite d'une erreur, les courbes d'étalonnage des deux de départ sont :

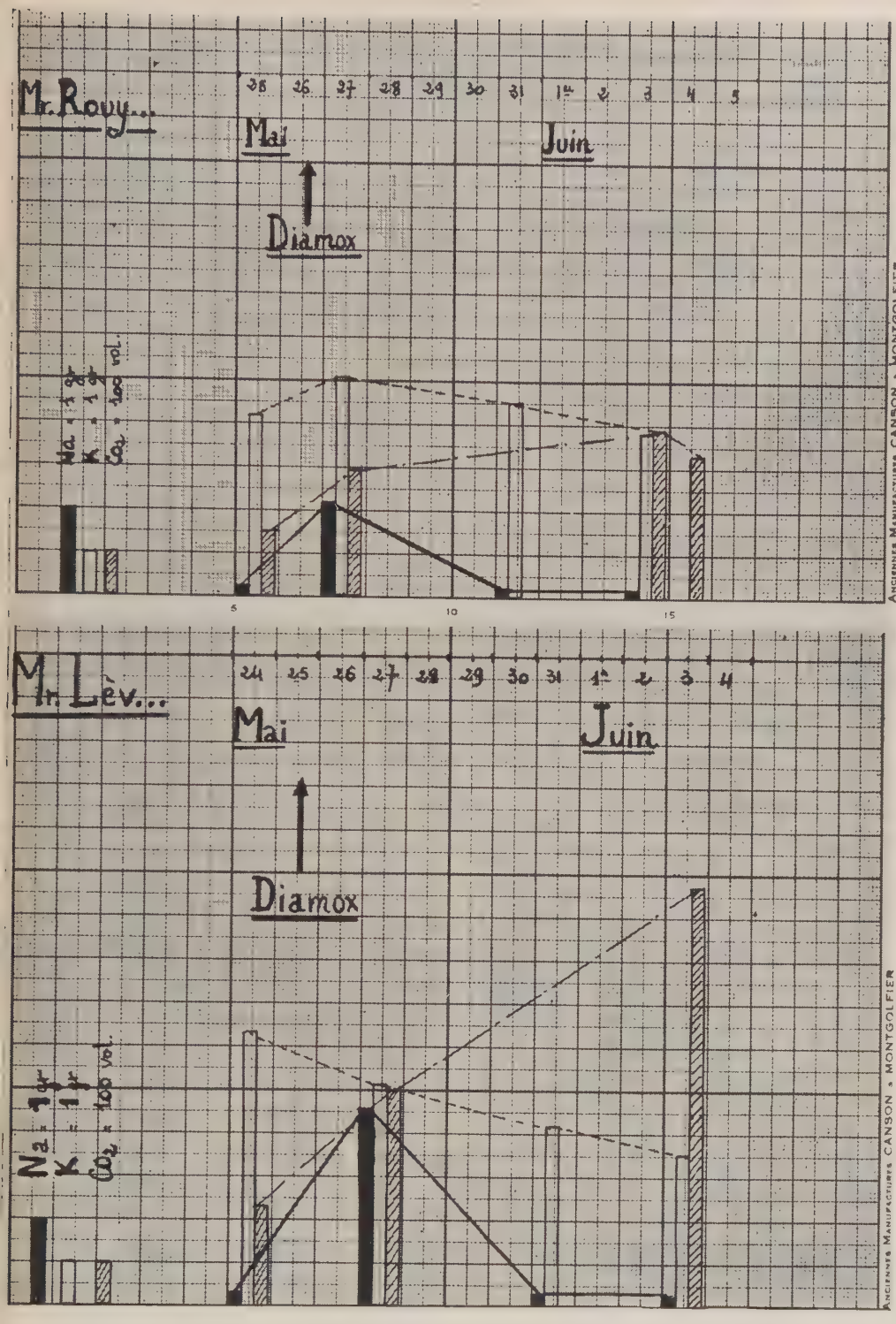
— pour M. Bour... (3 mars) = pH
— pour M. Boi... (6 janvier) = pH



du bas de cette page (pH, pCO_2, pO_2), ont été décalées. Les valeurs

47; pO_2 (—.—) : 77; pCO_2 (- - -) : 92.
; pO_2 (—.—) : 58; pCO_2 (- - -) : 105.


Eliminations Urinaires des Electrolytes
M. Boi...
Octobre
D
N
Cll
N
N
Cll
N
N
N
Na = 1 gr
K = 1 gr
Cl2 = 100 cent.
N novurit
Cll Chloramerie
D Diamox
M. Bour...
Mai
Diamox
Na = 1 gr
K = 1 gr
Cl = 100 cent.


Mr. Rouy...
25 26 27 28 29 30 31 1er 2 3 4 5
Mai
Juin
Diamox
Na = 1 gr
K = 1 gr
Co2 = 100 vol.
5
10
15
ANCIENNES MANUFACTURES CANSON & MONTGOLFIER

Mr. Lév...
24 25 26 27 28 29 30 31 1er 2 3 4
Mai
Juin
Diamox
N2 = 1gr
K = 1gr
Co2 = 100 vol.
ANCIENNES MANUFACTURES CANSON & MONTGOLFIER

BIBLIOGRAPHIE

Alamud-Din (I.). — Diamox in congestive heart failure. *Bull. scient. Lederle Laboratories Division*, Pearl River, New-York, 1954.

Alcivar (P.). — Report on ten patients treated with Diamox. *Bull. scient. Lederle Lab. Div.*, déc. 1954.

Alzamora Castro (V.). — Clinical trials with Diamox. *Bull. scient. Lederle Lab. Div.*, déc. 1954.

André (A.-P.), Cowley (R.), Montez (F. P.). — Preliminary observations on the use of Diamox. *Lumen*, 1953, **X**-II, 55, 64.

Baila (N. R.) et coll. — Empleo del Diamox en la insufficiencia cardiaca conjestiva. *Dia medical*, 1955, **27**, 176-179.

Becker (E. L.), Holder (J. E.), Fishman (A. P.). — Effect of 6063 on arterial alveolar CO_2 gradient in man. *Proc. soc. exper. Biol. and Med.*, 1953, **84**, 193-195.

Belsky (H.). — Use of a new oral diuretic, Diamox, in congestive heart failure. *New England Journ. of Med.*, 1953, **249**, 140-143.

Beretervide (J. J.) et Di Benedetto (D.). Preliminary observations on the use of Diamox. *Bull. scient. Lederle Lab. Div.*, déc. 1954.

Berliner (R. W.), Kennedy (T. J.) and Orloff (J.). — Factors affecting the transport of potassium and hydrogen ions by the renal tubules. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 1954, **97**, 299.

Brocato (S.). — The control of cardiac oedema. *J.M.A. Georgie*, 1954, **43**, 942-944.

Burch (G. E.). — Cardiology for the general practitioner. *J.A.M.A.*, 1955, **157**, 1073.

Coronel (A. P.). — Preliminary observations on the use of Diamox. *Bull. scient. Lederle Lab. Div.*, déc. 1954.

Cossio (P.), Berconski (I.), Fongi (E. G.), Gauna (E. F.), Centurion (C. H.) y Herbin (F.). — Estudio de la accion del Diamox sobre diez enfermos afectos de cardiopatias graves e irreductibles. *Rev. Argent. Cardiol.*, 1954, **21**, 63-73.

Dajani (M. T.). — Diamox in congestive heart failure. *Bull. scient. Lederle Lab. Div.*, déc. 1954.

Doberty (J. E.), Beard (O. W.) and Sadik (H.). — The management of congestive heart failure with an oral non mercurial diuretic. *An. Pract. and digest treat*, 1954, **5**, 749-758.

Dorman (P. J.), Sullivan (W. J.), Pitts (R. F.). — The renal response to acute respiratory acidosis. *Journ. of Clin. invest.*, 1954, **33**, 82-89.

Falbriard (A.), Fabre. — Physiologie et application clinique du Diamox. *Praxis*, 1954, t. 13 et 14, et *la Semaine des Hôpitaux*, n° 1, février 1955 : Effets diurétiques de l'acétazoléamide.

Friedberg (C. K.), Halpern (M.). — Effect of carbonic anhydrase inhibitor, 6063, on renal function of fluid and electrolytes in patients with congestive heart failure. *Fed. Proc.*, 1952, **11** (abs.), 49.

Friedberg (C. K.), Halpern (M.) et Taymor (R.). — The effect of intraveinously administered Diamox, the carbonic anhydrase inhibitor, on fluid and electroloytes in normal subjects and patients with congestive heart failure. *Journ. of Clin. invest.*, 1952, **31**, 1074-1081.

Friedberg (C. K.), Taymor (R.), Minor (J. B.) and Halpern (M.). — The use of Diamox, a carbonic anhydrase inhibitor, as an oral diuretic in patients with congestive heart failure *New England Journ. Med.*, 1953, **248**, 883-889.

Gasch and Kruck (F.). — Diuresis and carbonic anhydrase inhibitor. *Klin. Wochenschrift*, 1952, **31**, 285.

Goldston (M.), Hunter (M.), Nadell (J.) and Weiss (J.). — Effect of Diamox in patients with advanced and mild pulmonary emphysema. *Fed. Proc.*, 1954, **13** (abs.) 52.

Granath (A.). — Diamox, a new oral diuretic. *Svenska Lakartidningen*, march 1955, *Bull. scient. Lederle Lab. Div.*

Harvey (E.) and Nussbaum (M. D.). — Use of Diamox to potentiate the action of mercurial diuretics. *Journ. Med. Soc. New Jersey*, **51**, 11, 464-466, *Bull. scient. Lederle Lab. Div.*

Haynes (B. G.) and Kahn (K. B.). — The effect of Diamox on edema in congestive heart failure. *Med. Journ. Australia*, 1954, **41**, 8-10.

Heiskell (Jr), Jay (B.), Belsky and Klaumann (F.). — Treatment of chronic emphysema of the lungs with Diamox. *J.A.M.A.*, 1954, **156**, 1059-1063.

Helman (M.). — Diamox, reports of its use in congestive cardiac failure. *South Af. Med. Journ.*, 1954, **28**, 793.

Hermann (G. R.), Baxter (M. R.), Hejmancik (M. R.) et Moran (A. R.). — Diamox, new oral non mercurial, non toxic diuretic, for the treatment of congestive heart failure. *Texas Journ. Med.*, 1954, **50**, 209-213.

Hubbard (T. F.). — Some newer developments in diuretic therapy of congestive heart failure. *Journ. Oahma-Mid-West Clin. Soc.*, 1955, **16**, 45-49.

Iglesias Betancourt (P.), Portuondo y de Castro, Casares Escarra (E.) and Muniz Cano (R.). — Preliminary report on Diamox. *Rev. Med. Cubana*, 1954, **LXV**, 6.

Leaf (A.) and coll. — Carbonic anhydrase inhibitor (Diamox), in the treatment of congestive heart failure. *South Med.*. 1954, **53**, 549.

Lerner (S.) and coll. — Use of Diamox in congestive heart failure. *New York Journ. Med.*, 1955, **55**, 1320-1323.

Levy (D. S.). — The management of heart failure including diet, digitalis and diuretics. *New-York State Journ. Med.*, 1954, **54**, 649-651.

Lown (B.) and Lewine (S. A.). — Current concepts in digitalis therapy. *New England Journ. Med.*, 1954, **250**, 819, 832.

Maggi (A. L. C.), Dumas (J.-J.), Meeroff (M.) et Iovine (E.). — Mecanism and effects of Diamox. *Prensa Medica Argentina*, 1954, **XLI**, 33.

Manck (H. P.), and Langford (H. G.). — Effect of Diamox upon electrolytes of ambulatory patients. *Clin. Research Proc* , 1955, **31**, 43-44.

Massumi (R. A.) and coll. — Studies on the continuous use of a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox, in ambulatory patients. *Am. Heart Journ.*, 1955, **49**, 626, 632.

Menendez (E. R.). — Diamox a new diuretic. *Gaz. Med.*, 1954, **5**.

Mosely (V.) and Baroody (B.). — Some observations on the use of acetazoleamide Diamox, as an oral diuretic in various edematous states and in uremia with hyperkaliemia. *Am. Pract. and digest treat.*, 1955, **6**, 558, 566.

Nadell (J.). — The effects of 6063 on electrolyte and acid-base balance in two normal subjects and two patients with respiratory acidosis. *Journ. Clin. invest.*, 1953, **32**, (abs.) 592.

Relman (A. S.), Leaf (A.) and Schwartz (W. B.). — Oral administration of a patent carbonic anhydrase inhibitor (Diamox). Its use as a diuretic in patients with severe congestive heart failure. *New England Journ. Med.*, 1954, **250**, 800, 804.

Roberts (K. E.), Randall (H. T.), Sanders (H. L.), Hood (M.). — The effect of potassium on renal tubular reabsorption of bicarbonate. *Journ. Clin. invest.*, 1955, **34**, 666, 671.

Rubin (A. L.) and coll. — The management of refractory edema in heart failure. *Ann. Int. Med.*, 1955, **42**, 358, 368.

Ruskin (A.). — Acetazoleamide diuresis. *A.M.A. Archives of Intern. Med*, 1955, **95**, 24, 32.

Ruskin (A.), Resnikow (N.) et Ruskin (B.). — Acetazoleamide studies in cardiac edema. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1953, **42**, 943.

Rytand (D. A.). — Management of congestive failure. *Arch. Int. Med.*, 1954, **94**, 453, 459.

Sholander. — Analyseur for acurate estimation of respiratory gazes in one half cubic contimeter samples. *Journ. Biol. chim.*, 1947, **167**, 235-239.

Schwartz (W. B.) and Relman (A. S.). — Electrolytes disturbance in congestive heart failure. Clinical significance and management. *J.A.M.A.*, 1954, **154**, 1237, 1241.

Schwartz (W. B.) and coll. — Oral administration of Diamox : its use as a diuretic in patients with severe congestive heart failure due to cor pulmonale. *Ann. Int. Med.*, 1955, **42**, 79, 89.

Seldin (D. W.). — Managements of congestive heart failure, managements designed to avoid serious distrubances of electrolytes and water balance. *Arch. Int. Med.*, 1955, **95**, 385, 399.

Soldati (L. de) and Balassanian. — Preliminary report on the use of Diamox. *Prensa Med. Argentina*, 1954, **XLI**, 6.

Soldati (L. de) and Balassanian. — Intensity of the diuretic effect of Diamox in a group of thirty-seven patients. *Rev. Argent. de Cardiologia*, 1954, **XXI, 122**, 74, 83.

Stead (E. A.) and Hickam (J.). — Heart failure-deasease-amonth, 1955, **3**, 32.

Suarez (R. M., Sr), Suarez (R. M., Jr), Buso (R.) and Sabater (J.). — Diamox, a new non mercurial diuretic for oral administration. Clinical observations on the treatment of edema due to cardiac failure. *Bull. Assoc. Med. Puerto-Rico*, 1953, **45** (10), 381, 386.

Sullivan (W. J.), Dorman (Ph. J.). — The renal response to chronic respiratory acidosis. *J. of Clin., invest.*, 1955, **34**, p. 268.

Van Goidsen Hoven (G. M. T.), Gray (O. V.), Price (A. V.), Sanderson (P. H.). — The effect of prolonged administration of large doses of sodium bicarbonate in man. *Clin. Science*, 1954, **13**, 383, 401.

Villegas (F. R.), del Campo (E.), Brailovsky (D.), and Mimica (J.). Preliminary report on the use of Diamox. *J. A.M.A.*, 1954, **156**, 13, 1268.

Villela (A.). — Preliminary observations on the use of Diamox. *Ann. Brasileiros de Cardiologia; Bull. scient. Lederle Lab. Div.*, déc. 1954.

Wagner (J. A.). — Congestive heart failure. *Med. Clin. North America*, 1954, **58**, 1649, 1658.

Wishart (M.), Isaacs (B.). — The use of acetazoleamide in acute respiratory acidosis. *Lancet*, 1955, **268**, 995-996.

Yu (P. N. G.), Lovejoy, Howard. — Studies of pulmonary hypertension (emphysemat at rest). *Journ. of Clin. invest.*, 1953, **32**, 130.

Dépôt légal en 1955 (4e trim.). — 24427. - Imp. Delmas. Bord. (31.0192). - 1955.